



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0094

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel

**Die Gewebssauerstoffversorgung von Leber und Skelettmuskel
unter PEEP - Beatmung
bei anästhesierten Hunden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Funk
aus München

1983

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.K.Meßmer

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.W.Brendel

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.83

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Die Geschichte ist ein Prozess des Verbrennens

Das Leben ist eine erzwungene Oxidation

Novalis (104)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einführung und Fragestellung	
1.1. Historisches	6
1.2. Die akute respiratorische Insuffizienz	6
1.3. PEEP - Technik und Physiologie	7
1.4. Fragestellung dieser Arbeit	8
2. Material und Methoden	
2.1. Tiere, Narkose	10
2.2. PtO ₂ - Messung	11
2.3. Bestimmung des RBF	22
2.4. Kanülierung, Registrierung, Labor	25
2.5. Versuchsprotokoll	28
3. Auswertungsprinzipien	
3.1. Das PtO ₂ - Histogramm	31
3.2. Parameter der systemischen O ₂ -Versorgung	38
4. Ergebnisse	
4.1. Gruppe A - Gesunde Hunde	39
4.2. Gruppe B - Experimentelles Lungenödem	53
4.3. Gegenüberstellung A - B	68
4.4. Fortlaufende PtO ₂ -Messung	73

Inhaltsverzeichnis

5.	Diskussion	
5.1.	Methodik	77
5.2.	Ergebnisse	88
5.3.	Schlußfolgerungen	101
6.	Zusammenfassung	106
7.	Literatur	109
	Danksagung	125
	Lebenslauf	126

Abkürzungsverzeichnis

a	arteriell
AP/MAP	Aortendruck/mittlerer Aortendruck
ARI	Akute respiratorische Insuffizienz
AVA Shunt	Kurzschlußdurchblutung über arterio- venöse Anastomosen
CVP	Zentraler Venendruck
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
Hb	Hämoglobinkonzentration
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
LAP	linksatrialer Druck
MS	Microspheres
O ₂ -x-Ratio	Sauerstoffextraktionsrate (%)
PAP	Pulmonalarteriendruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffdruck
PtO ₂	Geweboberflächensauerstoffdruck
PCWP	pulmonaler Kapillarverschlußdruck
PEEP	positiver end-expiratorischer Druck
$\dot{Q}O_2$	Sauerstoffverbrauch
$\dot{Q}s/\dot{Q}t$	pulmonale rechts-links Kurzschluß- durchblutung
RBF	regionaler Blutfluß
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
$\dot{V}aO_2$	arterieller Sauerstofftransport
v	gemischtvenös

1. Einführung und Fragestellung

1.1. Historisches

Die Idee , lebensbedrohlich erkrankten Patienten könne eine bessere Sauerstoffversorgung nützen, ist so alt wie die Kenntnis des chemischen Elements Sauerstoff.

1777 untersuchte J.PRIESTLEY die Wirkung seiner 1772 gefundenen "dephlogisticated air" im Selbstversuch (75).

Diese ersten Versuche der Beatmung mit reinem, normobaren Sauerstoff ($\text{FiO}_2 = 1$) ließen jedoch bald auch die Lungentoxizität von O_2 in dieser Konzentration erkennen (BEDDOES u.WATT, 1796 (6)).

1.2. Die akute respiratorische Insuffizienz (ARI)

Das Krankheitsbild, zu dessen Therapie assistierte Beatmung mit Sauerstoffkonzentrationen über 21% heute in erster Linie verwendet wird, ist die akute respiratorische Insuffizienz. Die ARI imponiert klinisch durch Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose letztlich resultierend aus einer Störung des pulmonalen Ventilations-Perfusionsgleichgewichts(99).

Pathophysiologisch zeigt sich am Beginn ein bakteriell, toxisch oder hypoxisch bedingtes interstitielles Ödem begleitet von einer Verminderung des Surfactants, einer intraalveolären, die Oberflächenspannung vermindernenden Substanz(37).

Die Störung des Verhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion bei Durchblutung von kollabierten, nicht belüfteten Alveolen und die durch das Ödem verlängerte Diffusionsstrecke erhöhen den Anteil nicht ausreichend oxygenierten Bluts, das das linke Herz erreicht ($\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$).

Eine kausale Therapie besteht in der Beatmung mit positivem end-expiratorischem Druck (PEEP), bei der während des ganzen Atemzyklus ein gegen Atmosphäre erhöhter Druck in den Atemwegen aufrecht erhalten und so ein Kollabieren der Alveolen verhindert wird.

1.3. PEEP - Technik und Physiologie

Die PEEP-Beatmung wurde 1938 von BARACH et al. (5) zur Behandlung eines akuten Lungenödems beim Menschen angegeben. 1969 wurde sie von ASBAUGH und PETTY (3) als Therapie des Atemnotsyndroms beim Erwachsenen und 1971 von GREGORY et al. (24) als Maßnahme beim idiopathischen Atemnotsyndrom des Neugeborenen genauer beschrieben (s.a. 7, 20).

Die Rückkehr des Atemwegsdrucks auf atmosphärisches Niveau wird bei dieser Beatmungsform während spontaner oder assistierter Atmung entweder durch ein drucksensibles Ventil oder durch Ausatmung gegen Widerstand verhindert. Dieser kann technisch z.B. durch ein Eintauchen des Expirationsschenkels des Beatmungsgeräts in Wasser erzeugt und reguliert werden.

Die physiologischen Konsequenzen sind:

1. Anstieg der funktionalen Residualkapazität (FRC) in der Lunge proportional zur PEEP-Höhe in der Größenordnung von 100 ml/cm H₂O PEEP (39, 51). Folge davon ist eine Verminderung der Kurzschlußdurchblutung.

2. Der Pleuradruck verändert sich zu positiven Werten, seine Funktion, einen Lungenkollaps zu verhindern, geht verloren.
3. Der intrathorakale Druck wird erhöht. Dies führt zu einem Anstieg der Absolutdrucke in allen intrathorakalen Blutgefäßen.

Als entscheidende Nebenwirkung tritt bei PEEP-Beatmung eine deutliche Reduktion des Herzminutenvolumens auf.

Es ist noch ungeklärt, ob der erhöhte Lungengefäßwiderstand (74), eine myocardiale Minderperfusion (68), oder am Herzen negativ inotrope Wirkung durch nervöse (13) oder humorale Reizübertragung aus der gedehnten Lunge (25,54,66,67) dabei eine Rolle spielen. Als wesentliche Ursache wird aber überwiegend eine Verminderung des venösen Rückstroms angenommen (4,34,64,97).

1.4. Fragestellung dieser Arbeit

Beatmungsbedürftige Patienten erfahren beim Übergang von assistierter Beatmung ohne erhöhten end-expiratorischen Druck zur PEEP-Beatmung oft eine signifikante Verbesserung ihrer Blutgase. Dennoch verschlechtert sich der Zustand der Patienten bis hin zum Multiorganversagen. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß neben der HZV-Reduktion eine eventuell PEEP-spezifische HZV-Umverteilung zwischen den einzelnen Organen oder auch innerhalb der Organe stattfindet.

In der Literatur finden sich bislang hauptsächlich Arbeiten, die sich mit der Lungenfunktion und/oder der Gesamthämodynamik unter PEEP-Beatmung befassen. Zur Beantwortung der oben angeschnittenen Fragen sind jedoch Daten wichtig, die die Auswirkungen des einem hypodynamen Schock ähnlichen Geschehens auf die Oxygenierung der Peripherie erfassen. Diese ist nicht nur von der arteriellen Sauerstoffanlieferung abhängig, sondern auch von der Adaptationsfähigkeit der Mikrostrombahn an die veränderten Flußraten

und Sauerstoffsättigungsgrade des Blutes.

Als derzeit beste Methode zur Erfassung der lokalen O_2 -Versorgung, ihrer Verteilung und damit zugleich von mikrozirkulatorischen Regulationsvorgängen gilt die Messung des Gewebsoberflächensauerstoffdrucks (PtO_2) mit Platinmehrdrahtelektroden nach KESSLER und LÜBBERS (42,43).

Mittels dieser Methode wird in der vorgelegten Studie versucht, zur Klärung der Frage beizutragen, ob und in welcher Weise PEEP die Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe beeinflusst. Zugleich sollte durch eine nur im Tierexperiment mögliche Methodenvielfalt der Stellenwert der für die Überwachung von PEEP-beatmeten Intensivpflegepatienten verwendeten Parameter überprüft oder neu festgelegt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Tiere, Narkose

Bei insgesamt 16 Bastardhunden mit einem mittleren Körpergewicht von 20,1 kg (18,2₁ - 22,7) wurde die Narkose mit 25 - 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium₁ i.v.eingeleitet. Nach Relaxation mit Succinylcholin (0,5 mg/kg i.v.)₂ wurden die Hunde auf einem beheizten OP-Tisch gelagert und über einen orotrachealen Tubus von einem volumengesteuerten₃ Respirator₃ so beatmet, daß bei einer Atemfrequenz von 12 min⁻¹ die fortlaufend gemessene₄ endexpiratorische CO₂-Konzentration 4 Vol% betrug. Das Atemgas bestand aus 35% O₂ und 65% N₂O. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde kontinuierlich Pentobarbital in einer Dosis von 3 - 6 mg/kg x h und Succinylcholin in einer zur vollständigen Muskelrelaxation ausreichenden Dosis (ca. 0.5 mg/kg x h) intravenös zugeführt. Flüssigkeitsverluste über Haut, Schleimhäute und Niere wurden durch Dauerinfusion von Kochsalz - und Elektrolytlösung ausgeglichen (15 - 25 ml/kg x h, entsprechend dem Urinzeitvolumen). Die Herzfunktion wurde mittels Extremitätenableitung I des EKG überwacht.

1) Nembutal , Abbot GmbH, Ingelheim

2) Lysthenon , Lentia GmbH, München

3) Servomed 900 , Siemens Elema AG, Erlangen

4) Ultramat M-CO₂ , Siemens Elema AG, Erlangen

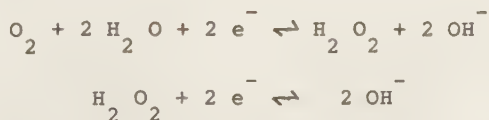
2.2. PtO₂ - Messung

2.2.1. Theorie

Die in dieser Versuchsreihe benutzte MDO (Mehrdraht - Dortmund - Oberfläche) -Elektrode wurde in der verwendeten Form gleichzeitig von KESSLER und LÜBBERS (42,43,56) beschrieben.

Sie arbeitet nach einem Prinzip, das HEYROWSKY (32) 1923 als "Methode zur Bestimmung elektrisch reduzierbarer Substanzen in Flüssigkeit" oder "Polarographie" angab.

An der Oberfläche eines Platindrahts findet im Falle der polarographischen O₂ Bestimmung im leicht alkalischen physiologischen Milieu folgende Reaktion statt (DAVIES, 1962 , HOARE, 1968 zit.nach 48,49,62):



Das Meßprinzip veranschaulicht Abbildung 1 .

Als Bezugsanode fungiert hierbei meist eine mit Silberchlorid beschichtete Silberelektrode. Zwischen der über ein Potentiometer variablen Elektrodenspannung und dem bei konstanter O₂-Konzentration fließenden Strom konnte in ähnlichen Anordnungen SALOMON (54) 1897 die in Abb.2 gezeigte Beziehung messen. Im Polarisationsspannungsbereich zwischen 600 und 700 mV fand er zudem eine lineare Beziehung zwischen Sondenstrom und PO₂, die in Abb.3 nach KESSLER (45) dargestellt ist.

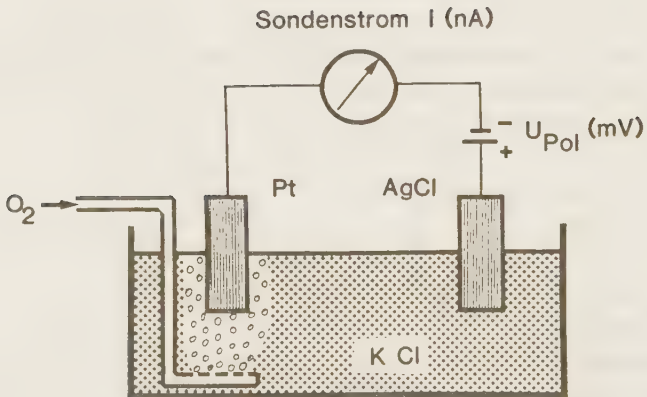


Abbildung 1: Schematisierte Anordnung zur polarographischen Sauerstoffdruckmessung

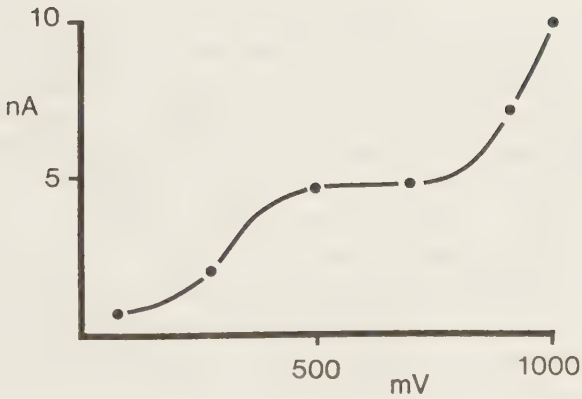


Abbildung 2: Abhängigkeit des meßbaren Stroms einer 15 μm Platinelektrode von der angelegten Spannung. Der PO_2 ist konstant (nach KESSLER, 45)

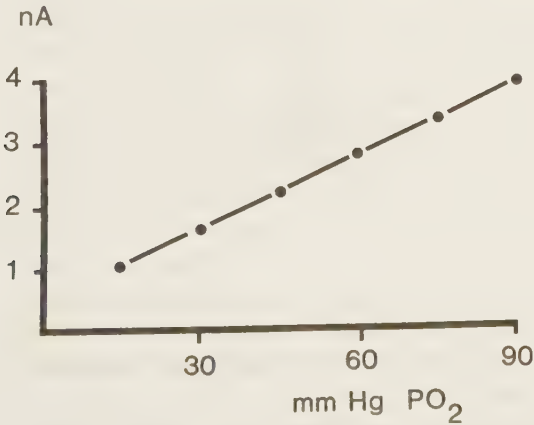


Abbildung 3: Kalibrierungskurve einer 15 μm Platinelektrode bei konstanter Polarisationsspannung $U_{\text{Pol}} = -700 \text{ mV}$ (nach KESSLER, 45)

Da die Elektrode gemäß obiger Gleichung Sauerstoff verbraucht, hängt der Reduktionsstrom direkt von der O_2 -Anlieferung durch das zu messende Medium ab. Der O_2 -Transport im Gewebe erfolgt durch Diffusion entlang eines Gradienten ΔPO_2 . Da der PO_2 unmittelbar an der Platinoberfläche 0 ist (26), ist der Reduktionsstrom direkt dem die Diffusion treibenden Gewebssauerstoffdruck proportional.

O_2 -sensible Elektroden wurden in Form diverser Weiterentwicklungen zu einem wichtigen Bestandteil von Meßanordnungen in der experimentellen und klinischen Erforschung von Erkrankungen, die über Gewebssperfusion, Stoffwechsel oder Innervation die periphere Sauerstoffversorgung beeinträchtigen (8,30,52,61,84).

2.2.2. Die MDO -Elektrode

Weitere bedeutende Entwicklungsschritte wurden von CLARK (14) in den Jahren 1953 - 1956 durchgeführt. Er vereinigte zunächst Kathode und Anode in einem Bauteil und überzog beide mit einer elektrolytgetränkten Zellophanmembran. Diese stellt eine leitfähige Verbindung dar und schützt die Platinoberfläche vor Ablagerungen von Bestandteilen des Meßmediums. Durch den Einbau ionenselektiver Liganden kann eine Spezifizität der Elektrode auch für pH, PCO_2 , pK, pNa, pCa erreicht werden.

Das Überziehen der Elektrode mit einer weiteren Membran aus Polytetrafluoräthylen schützt das Bauteil mechanisch, hält Menge und Konzentration der von ihr umschlossenen Elektrolytlösung konstant und verringert störende Einflüsse von Proteinen und anderen reduzierbaren Substanzen. Beide Membranen definieren zusammen eine exakt gleichbleibende Diffusionsstrecke Meßmedium - Pt-Oberfläche und unterbinden Strömungen am Ort der Reaktion, die das Meßergebnis ebenfalls verändern würden.

Elektroden dieser Art können als Stich- (Nadel-) oder Oberflächen Elektroden ausgelegt werden.

Nach diesem Prinzip und aufgrund der Erkenntnis, daß einzelne PO_2 -Werte bei einer physiologischen Streubreite punktueller Messungen von 0,5 - 100 mmHg z.B. auf der Muskeloberfläche wenig aussagen können (50), entwickelten KESSLER und LÜBBERS 1966 (42) und KESSLER und GRUNEWALD 1969 (43) die heutige MDO-Elektrode.

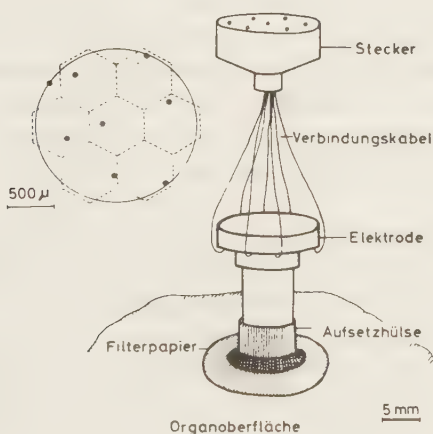


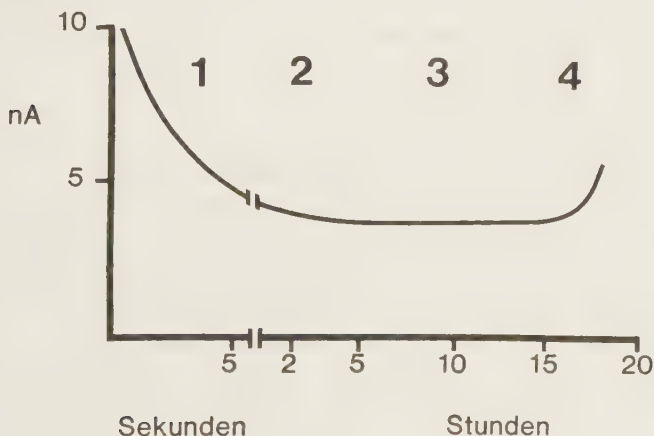
Abbildung 4: Halbschematische Darstellung der Pt-Mehrdrahtelektrode zur Oberflächen- PO_2 -Messung (nach Lübbers, 58). Der linke Teil der Abbildung zeigt die Aufsicht der vergrößerten Elektrodenoberfläche und symbolische Grenzen von Leberläppchen zum Größenvergleich.

Die MDO basiert auf dem von CLARK angegebenen Prinzip, vereinigt jedoch 8 Platindrähte in einem Bauteil, wodurch die Aufnahme größerer Meßwertzahlen in relativ kurzer Zeit möglich wird (ca. 100 Werte / 10 min). Die 15 μm starken, einzeln in Glas eingeschmolzenen Platindrähte sind in einem Areal von 25 mm^2 auf der Oberfläche zufällig verteilt, ihr mittlerer Abstand beträgt 500 μm (Abb.4). Die verwendeten Membranen sind jeweils 15 μm dick, als Elektrolyt dient 0,2 molare Kaliumchloridlösung. Nach KESSLER e.a. (49) hat jeder Draht ein halbkugelförmiges Einzugsvolumen von 40 - 50 μm Radius, so daß man die 8 gleichzeitig erhaltenen Meßwerte als voneinander unabhängig bezeichnen kann. Geht man von einem Leberläppchenradius vom 500 μm oder einem mittleren Kapillarabstand im ruhenden Skelettmuskel von 60 - 80 μm aus (58,99), so erfaßt die MDO das Versorgungsgebiet mehrerer Kapillaren oder Leberlobuli gleichzeitig, wobei die Einzelwerte zufällig aus kapillarnahen oder peripheren Bezirken stammen.

Um mittels Polarographie absolute PO_2 -Werte messen zu können, bedarf es einer Kalibrierung. Wir verwendeten Kochsalzlösung, die bei 37 Grad Celsius mit reinem Stickstoff ($\text{PO}_2 = 0$) oder einem 5% O_2 / 95% N_2 - Gemisch (PO_2 entsprechend barometrischem Druck) gesättigt wurde. Aus den erhaltenen Sondenströmen können für jeden Kanal getrennte Eichgeraden aufgestellt werden. Diese Eichung eliminiert zugleich die Einflüsse der gleichbleibenden Schichten zwischen Pt und Meßmedium.

Unter der Betriebsspannung baut sich an der Pt-Oberfläche eine Polarisierungsschicht auf, deren chemische Veränderung unter anhaltender Spannung eine Drift des Meßsignals bedingt. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und in ihrem Zusammenspiel nicht analysiert, KESSLER (45) beschreibt aber einen phasenhaften Ablauf (Abb.5).

Abbildung 5: Polarisationsphasen einer Mehrdraht-Platinelektrode bei $U_{\text{Pol}} = \text{const.}$, $PO_2 = \text{const.}$ (Nach KESSLER , 45)



Phase 1 hat eine sehr hohe Drift, dauert aber nur bis zu einer Minute. Phase 2 mit einer ebenfalls zu kleineren Sondenströmen gerichteten Drift von etwa 10 %/h dauert etwa 4 Stunden, wobei die Drift nach ca. 90 min nahezu linear verläuft. Es folgt die stabile Phase 3 mit einer Drift von weniger als 2 %/h und etwa 10 Stunden Dauer. In der Phase 4 verfällt die Polarisierungsschicht rasch und unregelmäßig, die Elektrode wird unbrauchbar. Messungen sind ab dem zweiten Teil der Phase 2 möglich, falls eine Driftkorrektur durchgeführt wird.

Dazu wird die Drift jedes einzelnen Kanals zwischen zwei Eichungen bestimmt und auf die Zeit bezogen (%/h). Die von KESSLER (49) erarbeitete Methode der elektronischen Verarbeitung der Meßdaten (s. 2.2.3) korrigiert nach einer zweiten Eichung jeden Meßwert um den Driftanteil bis zum jeweiligen Meßzeitpunkt.

Da Diffusionsvorgänge und chemische Reaktionszeiten temperaturabhängig sind, erfährt auch das Meßsignal der MDO eine Tempera-

turbeeinflussung. Der von KESSLER (45,49) angegebene Wert von 1,8% Signalerhöhung pro Grad Temperaturerhöhung, der sich in einer leichten Hystereseschleife darstellt, konnte auch mit dem von uns verwendeten Material bestimmt werden. Dieser Abhängigkeit wurde durch Eichung der MDO bei den am Meßort zu erwartenden Temperaturen Rechnung getragen.

Der Auflagedruck der MDO, der nach eigenen Messungen maximal 1,2 kPa (9 mmHg) beträgt, ist wesentlich kleiner als der Kapillardruck, der von FRONEK und ZWEIFACH (19) im Skelettmuskel mit 15-20 mmHg angegeben wird. Lokale Durchblutungsveränderungen im Sinne einer Druckischämie sind in normalem Gewebe nicht anzunehmen. Sie werden auch von den Beschreibern der Methode (z.B. 48,58) nicht angegeben. An gesunden Gewebsoberflächen traten in eigenen Messungen in dieser Versuchsreihe und bei Messungen auf Subkutangewebe keine Mikroläsionen durch die Teflonoberfläche auf. Bei Messungen auf Melanomgewebe zeigte sich jedoch eine potentielle Verletzungsgefahr anomaler Kapillaren. Letztere wurden teilweise zudem trotz des geringen Auflagedrucks komprimiert, was sich durch einen Anstieg der Meßwerte bei mikromanipulatorkontrollierter Verringerung des Auflagedrucks zeigte.

2.2.3. Meßplatzelektronik

Unter einer Polarisierungsspannung von 700 - 750 mV und Sauerstoffdrücken von 0 - 500 mmHg bewegen sich die Sondenströme zwischen 0 und 10 nA. Bei 750 mV ergibt das 1,5-2 nA/100 mmHg PO_2 , der Nullstrom der Elektrode ist 0,03 - 0,05 nA. Die MDO kann daher Werte unter 1 mmHg nicht differenzieren. Der zufällige Fehler beträgt 1,5% des Bereichsendwerts von üblicherweise 1 nA.

Den Aufbau des Meßplatzes zeigt schematisch Abb.6.

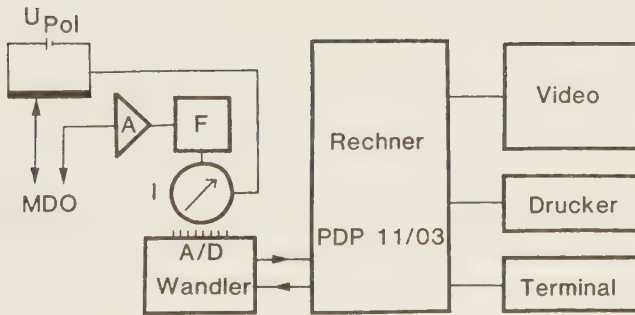


Abbildung 6: Meßplatzelektronik des PO_2 Systems Dortmund.
A : Verstärker , F : Filtereinheit , jeweils kanalgetrennt.

Meßwertaufnahme und Verarbeitung erfolgen in einem Bausatz, der aus industriellen Komponenten nach Angaben von KESSLER und Mitarb. zusammengestellt wurde¹.

Die Polarisierungsspannungen werden kanalgetrennt erzeugt, die 8 Sondenströme gleichzeitig auf einen Triggerimpuls hin übernommen, verstärkt und gefiltert, wobei vor allem die 50 Hertz Netzfrequenz abgetrennt wird.

Über einen 8 Kanal Analog-Digital-Wandler gelangen die Meßsignale in den Auswerteteil, einen PDP 11/03 Computer².

Der Gesamtfehler der Digitalsignale beträgt 2,5% des Bereichsendwerts. Im Rechner, der zugleich die Meßvorgänge steuert, werden die Sondenströme nach der erstellten Eichgeraden und mit Druck- und Temperaturkorrektur in PO_2 - Werte unter BTPS-Bedingungen umgerechnet und am Bildschirm dargestellt.

Es lassen sich sowohl fortlaufende Aufzeichnungen als auch Häufigkeitsverteilungen einer Meßreihe in Histogrammform darstellen. Konservierbar sind die Daten auf floppy-disks³ des PDP 11 Systems und in Form von Ausdrucken.

1) MIT Meßinstrumententechnik, München

2) Digital Equipment Corp., Maynard MS, USA

3) 3M-Company, St. Paul MN, USA

2.2.4. Präparation

Für die PO_2 -Messungen wurde zunächst die MDO präpariert. Mit sanfter Polierpaste wurde zunächst an der Pt-Oberfläche gebildetes PtO oder $Pt(OH)_2$ entfernt. Anschließend wurde die Elektrode mit 15 μm starkem Cuprophane¹, das in 0,2 molarem KCl vorgeweicht war, bespannt und unter Vermeidung von Lufteinschluß mit 15 μm starkem Polytetraäthylen² umgeben. Luft innerhalb der Teflonmembran würde zu einer Änderung der elektrochemischen Reaktion und damit zu Instabilität der Kalibrierungskurve (Abb.2) führen. Anschließend wurde die MDO 2 Stunden im Eichgas unter der Polarisierungsspannung gehalten, so daß sie vor der ersten Eichung wenigstens den linearen Teil der Driftkurve (Abb.5) erreichen konnte.

Zur Präparation der Leberoberfläche erfolgte ein Hautschnitt vom Proc.xiphoideus in der Linea alba etwa 15 cm nach kaudal. Faszien und Peritoneum wurden schichtweise unter sorgfältiger Blutstillung durchtrennt. Der Zugang wurde mittels Rippensperrer offengehalten. Der mit der geringstmöglichen Manipulation erreichbare Leberlappen wurde durch körperwarme feuchte Kompressen unter der Öffnung plziert. Die MDO konnte dann ohne weitere Präparation aufgesetzt werden. Die freie Leberoberfläche wurde mit körperwarmer Ringerlösung ständig feuchtwarm gehalten.

Anschließend erfolgte ein 5 cm langer Hautschnitt in Längsrichtung auf der Innenseite des rechten Oberschenkels über dem M.sartorius etwa 10 cm vom Leistenband entfernt. Alle vom Muskel stumpf abhebbaren Schichten wurden unter sorgfältiger Blutstillung entfernt. Mittels kleinem Sperrer wurde eine ca. 2 - 3 cm² große Muskeloberfläche zugänglich gemacht.

1) Cuprophane, Enka AG, Wuppertal

2) Teflon, Huth, Bietigheim

Die letzte Faszien-schicht wurde nun äußerst sorgfältig abpräpariert, wobei alle Gefäße mittels bipolarer Koagulation verschlossen wurden, die Muskeloberfläche selbst aber nicht irritiert wurde. Jedes Mikrotrauma würde den Wert der PtO_2 -Messungen ebenso beeinträchtigen wie ein etwa stehenbleibender Faszienrest (62). Auch die Muskeloberfläche wurde ständig mit warmer Kochsalzlösung befeuchtet.

Zur Messung wurde die MDO mit einer speziellen Halterung über dem jeweiligen Organ befestigt, so daß nur der Meßkopf selbst auf dem Organ auflag. Durch Auflegen der Elektrode auf einer Analysenwaage wurde verifiziert, daß diese Anordnung genügt, um den Auflagedruck sicher unter 1,2 kPa zu halten. Am Meßort wurde die MDO durch Kapillaradhäsion eines Aufsetzrings und eines feuchten Filzstückchens in ihrer horizontalen Position fixiert (58). Diese Adhäsion und die sehr biegsamen und leichten Kabelverbindungen ermöglichen es der MDO, z.B. den atmungsabhängigen Leberbewegungen zu folgen.

2.3. Bestimmung des RBF

2.3.1. Theorie

Zur Bestimmung der regionalen Organdurchblutung verwendeten wir die Microspheres-Methode, eine spezielle Indikator-verdünnungsmethode, die von RUDOLPH und HEYMANN (79) entwickelt wurde. Als Indikator für die Blutverteilung auf die Organe dienen hierbei mit radioaktiven Isotopen markierte Plastikkügelchen (Microspheres, MS).

Setzt man voraus, daß die MS im arteriellen Blut homogen verteilt sind, im spezifischen Gewicht Erythrozyten ähneln und beim ersten Durchgang in der Endstrombahn vollständig und irreversibel hängenbleiben, so entspricht die meßbare Radioaktivität in den

Organen deren Anteil an der Gesamtdurchblutung. Als günstig erwiesen sich zu diesem Zweck MS mit einem mittleren Durchmesser von $15\text{ }\mu\text{m}$ und einem spezifischen Gewicht von $1,3\text{ g/ml}$. Von Erythrozyten, die ein spezifisches Gewicht von $\text{ca. } 1,1\text{ g/ml}$ haben (32), unterscheiden sie sich im Kreislauf bis hin zu den kleinsten Arteriolen nicht wesentlich, bleiben jedoch in den Kapillaren (Durchmesser $3 - 12\text{ }\mu\text{m}$) sicher stecken, da sie nur unwesentlich verformbar sind.

Aus statistischen Gründen werden mindestens 384 MS pro Probe (Probengewicht $0,2 - 20\text{ g}$) benötigt, um mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% den wahren Blutfluß $\pm 10\%$ messen zu können (10).

DEL MAESTRO et al. (17) zeigten, daß Hunde $155000\text{ Partikel/kg}$ Körpergewicht (Durchmesser $15\text{ }\mu\text{m}$) auch bei bis zu siebenmal wiederholter Anwendung ohne signifikante Organfunktionsstörung tolerieren. Sie schließen, daß die Zahl der mikroembolisierten Kapillaren sehr klein gegenüber der Gesamtzahl der Kapillaren ist.

2.3.2. Microspheres-Anwendung

Im Versuch injizierten wir $2 - 3 \times 10^6\text{ MS}^1$ in den linken Herzvorhof. Während der Injektion wurde 180 s lang arterielles Blut mit konstantem Fluß entnommen. Aus der Radioaktivität in dieser Referenzprobe (I_{ar}), dem bekannten Abnahmefluß ($\dot{Q}$) und der gesamten injizierten Aktivität (I_{ges}) wird das HZV nach folgender Gleichung berechnet:

1) 3M Tracer Microspheres, 3M Company Nuc.Prod.Div., St. Paul MN, USA

$$HZV = I_{ges} / I_{ar} \times \dot{Q}_{ar} \quad (l/min)$$

Insgesamt wurden während eines Versuchs viermal MS mit den Isotopen ¹²⁵-J, ¹⁴¹-Ce, ⁵¹-Cr, ⁸⁵-Sr oder ⁹⁵-Nb injiziert. Die Injektionsreihenfolge war zufällig, es wurden keine Unterschiede zwischen den verschiedenen markierten MS festgestellt.

Nach Versuchsende wurden die Tiere seziert und 250 Organproben aus Gehirn, Schilddrüse, Herz, Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Intestinum, Niere, Nebenniere, Skelettmuskel, Fettgewebe und Röhrenknochen entnommen. Herz, Gehirn und Niere wurden dabei nach anatomischen und funktionellen Gesichtspunkten in mehrere Teilorgane unterteilt.

Anschließend wurden die Proben gewogen und, in Kunststoffröhrchen eingeschlossen, in einem Vielkanal-Gamma-Spektrometer¹ gezählt. Die erhaltenen Aktivitäten wurden nach dem Computerprogramm MIC-II von SCHOSSER et al. (86) auf einem HP 9830 A Rechner¹ in Durchblutungswerte umgerechnet. Dies geschieht durch Vergleich mit der Referenzprobe nach der Gleichung :

$$RBF = I_{Probe} / I_{ar} \times \dot{Q}_{ar} \quad (ml/min) .$$

Der für jede Probe ermittelte RBF-Wert wurde auf das Probengewicht bezogen. Als Organ- oder Teilorgan-RBF (ml/min x 100 g) wurde der arithmetische Mittelwert aller aus diesem Gebiet entnommenen Proben verwendet.

1) Hewlett-Packard, Cupertino Cal , USA

Zusätzlich konnte mittels einer zentralvenösen Referenzprobe der AVA Shunt für ca.15 µm große MS berechnet werden:

$$AVA = \frac{I_{vr} \times \dot{Q}_{ar}}{I_{ar} \times \dot{Q}_{vr}} \quad (\% \text{ des HZV})$$

In 2 Versuchen entnahmen wir venöse Referenzproben aus Coronarsinus, Pfortader, Lebervene, rechter V.femoralis und oberer sowie unterer Hohlvene. Dabei zeigte sich, daß für den AVA Shunt hauptsächlich die Zirkulation der Extremitäten verantwortlich ist, während Intestinaltrakt, Leber und Herz nahezu keine AVA-Durchblutung aufwiesen. Diese Ergebnisse und die Tatsache, daß die AVA-Durchblutung nicht zur nutritiven Organversorgung beiträgt, ließen uns auf eine Korrektur der RBF-Werte um den AVA Shunt verzichten.

2.4. Kanülierungen,Registrierung,Labor

Vor Versuchsbeginn wurden insgesamt 11 Katheter implantiert. Die Orte der Kanülierung, der Sitz der Katheterspitzen und die Verwendung der Katheter im Meßprotokoll sind nachfolgend im Einzelnen aufgeführt (Abb.7):

- | | |
|-------------------|---|
| 1)A.femoralis.s. | Blutentnahme arteriell (Aorta abdom.)
Arterielle Referenzprobe der MS-Methode |
| 2)V.femoralis.s. | Blutersatz, Volumensubstitution
(V.cava.inf.) |
| 3)A.brachialis.s. | AP (A.subclavia) |
| 4)V.brachialis.s. | Infusionen,Narkose |
| 5)V.brachialis.d. | Katheterspitze im re.Atrium : CVP
Venöse Referenzprobe MS-Methode,
Blutentnahme gemischtvenös |

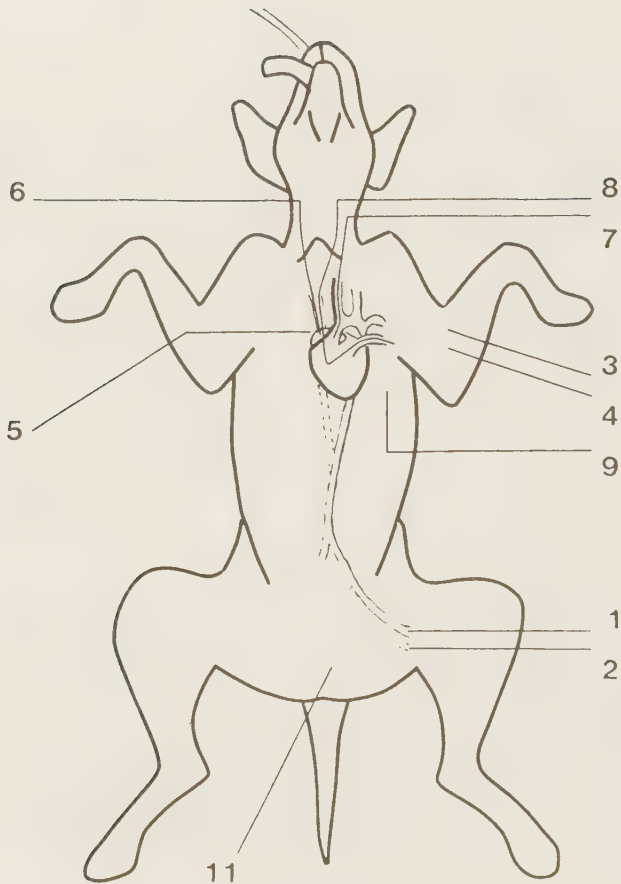


Abbildung 7: Katheterisierung der Versuchstiere. Lage der Katheterspitzen und Funktion im Text

- 6)V.jugularis ext.s. Swan-Gantz Katheter im rechten Ventrikel
und Pulmonalarterie : HZV (Thermodil.)
PAP, PCWP
- 7)V.jugularis ext.d. Spitze im Coronarsinus
Koronarblutabnahme
- 8)A.carotis comm.s. Spitze im li.Atrium : LAP
MS-Injektion

Es wurden starre PVC-Katheter¹ verwendet, die Drucke wurden mittels Statham-Elementen¹ aufgenommen.

Mittels an der Katheterspitze angebrachten , wassergefüllten Ballonen wurden weiterhin Pleuradruck (9,transdiaphragmaler Zugang) und Ösophagusdruck (10) gemessen, ein Blasenkatheter (11) diente zur Bestimmung des Urinzeitvolumens.

Das EKG und die gemessenen Drucke AP, LAP, PAP, und CVP wurden auf einem Bildschirm² dargestellt und simultan zusammen mit dem jeweiligen end - expiratorischen CO₂ auf einem Mehrkanalschreiber² registriert.

An blutchemischen Analysen wurden durchgeführt: Hk⁴ , Hb⁵ , pH, PO₂ , SO₂ , PCO₂ , Standardbikarbonat und base excess⁶ jeweils aus gleichzeitig² abgenommenen Proben von arteriellem, gemischtvenösem und coronarvenösem Blut.

-
- 1)Gould Inc.,Oxnard, Cal, USA
2)Siemens AG,München
3)Mingograph 805, Siemens Elema AG,Erlangen
4)Hematokrit Zentrifuge,Fa.Hettich, Tuttlingen
5)Cyan Methode, Hb Test Paks, Boehringer AG,Mannheim
6)Analysator D , Eschweiler und Co.KG , Kiel

2.5. Versuchsprotokoll

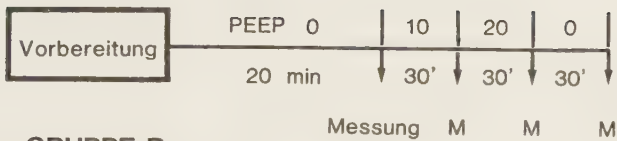
In der ersten Gruppe wurde an 6 gesunden Hunden die Auswirkung der PEEP-Beatmung auf Lungenfunktion, Herz und peripheren Kreislauf ermittelt. Sie wird im folgenden als Gruppe A bezeichnet.

In Gruppe B , die 10 Tiere umfaßte, wurde ein experimentelles Lungenödem mit Ölsäure (Cis-9-Oktadecenoin-Säure) erzeugt (2, 96). Kontrolliert wurde das sich einstellende Ödem durch Blutgasanalyse und Bronchialabsaugung der blutig tingierten, schaumigen Ödemflüssigkeit. Die Ödementwicklung war regelmäßig begleitet vom Absinken des Gewebssauerstoffdrucks. Das Ödem trat im Mittel 30 min p.inj. von 0,1 ml/kg Ölsäure¹ auf. Anschließend wurden die Tiere dem gleichen Versuchsablauf wie Gruppe A unterzogen.

Nach Beendigung der Versuchsvorbereitungen und 15-30 min Stabilisierungsphase mit Azidosekorrektur durch einmolares Natrium-Bikarbonat und Festlegung des erforderlichen Atemminutenvolumens wurden alle Experimente nach folgendem Protokoll durchgeführt (Abb.8) :

1)Oleic acid,Sigma Chemical Co.,St.Louis MO , USA

GRUPPE A



GRUPPE B

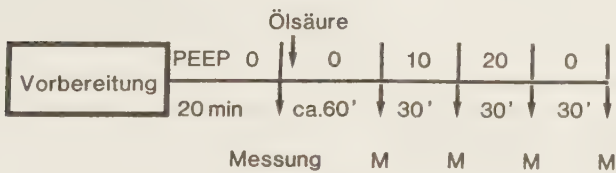


Abbildung 8 : Ablauf der Versuche in Gruppe A : gesunde Hunde und Gruppe B : Hunde mit ölsäureinduziertem Lungenödem. Gemessen wurden jeweils alle Parameter der Hämodynamik, die Blutgase, der RBF und der PtO_2

- 1) Bestimmung aller Ausgangswerte einschließlich RBF und PtO_2 , Ersatz des entnommenen Bluts (80 ml) durch speziesgleiches Blut
 - 2) Beatmung mit $FiO_2 = 1$ für 10 Minuten zur Bestimmung von $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$
 - 3) Schrittweises Installieren eines PEEP von 10 cmH₂O über 10 min mit anschließender Stabilisierungsphase von 20 min. Prophylaktisch und zur Erreichung möglichst klinischer Bedingungen wurden zugleich 5-8 ml/kg Dextran 60¹ infundiert.
 - 4) Messung aller unter 2.1.-2.4. aufgeführten Parameter, Blutersatz
 - 5) Bestimmung von $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$
 - 6) Schrittweise Erhöhung des PEEP auf 20 cmH₂O über 3 min mit Infusion weiterer 5-7 ml/kg Dextran 60, anschließend 20 min Stabilisierung.
 - 7) Wiederholung der Schritte 4 und 5
 - 8) Schrittweises Absetzen des PEEP über 3 min bis 0 cm H₂O und 20 min Stabilisierung.
 - 9) Wiederholung der Schritte 4 und 5
 - 10) Tötung der Tiere durch intracardiale Injektion von gesättigter KCL-Lösung
 - 11) Sektion mit Verifizierung der Katheterlage und Entnahme von 250 Organproben nach einem gleichbleibendem Schema.
- Die Schritte 1-10 dauerten in Gruppe B einschließlich der operativen Vorbereitung 8 Stunden (=Narkosedauer), die Gesamtversuchsdauer betrug etwa 11 Stunden.

1) Makrodex, Knoll AG, Ludwigshafen

3. Auswertungsprinzipien

3.1. Das PO_2 Histogramm

Bevor die Ergebnisse im einzelnen dargestellt werden, soll zunächst allgemein auf die Dokumentation und Auswertung der Geweboberflächen-Sauerstoffdruckmessung eingegangen werden. Das mehrfache Verschieben der 8-Kanal-Elektrode führt zur Aufnahme eines Spektrums von PO_2 -Werten. Die Charakteristika solcher Meßwertespektren werden am besten in Histogrammform deutlich. In Übereinstimmung mit der Literatur wurden die jeweils 80 - 120 Meßwerte in Klassen zu 5 mmHg eingeteilt (z.B.58). Untersuchungen von KESSLER, KUNZE und LÜBBERS (43,52,58) zeigten, daß am gesunden Organ unter physiologischen Perfusionsverhältnissen immer ähnliche, leicht linksschief glockenförmige Verteilungen aufnehmbar sind. Beim Auftragen der kumulierten Häufigkeiten gegen $\log PO_2$ ergeben sich dann angenäherte Geraden, das heißt, die Verteilungen sind im physiologischen Fall GAUSS-normal (52). KESSLER (49) erklärt dies mit der Tatsache, daß ein PO_2 -Histogramm mehrere harmonisch geregelte Größen widerspiegelt wie RBF, Sauerstofftransport und -Extraktion, Zellmetabolismus und vor allem $Hb-O_2$ -Dissoziation.

Oberflächen-Sauerstoffdruckprofile sind repräsentativ für Organ-sauerstoffdruckverteilungen zumindest an Skelettmuskel, Milz, Leber, und Pankreas (Vergleichende Untersuchungen bei 46, 58, 87). Dies läßt auf ähnliche Kapillarmuster an der Oberfläche und in der Tiefe schließen.

In der Literatur werden allgemein PO_2 -Histogramme als umfassende und derzeit verlässlichste Darstellungsmöglichkeit für O_2 -Druckfelder in Organen und damit für deren O_2 -Versorgungslage bezeichnet (48, 52, 57, 58, 59, 84). Zusätzlich kann man ihnen Informationen entnehmen, ob die mikrozirkulatorische Regulation ihr Ziel homogener Gewebsperfusion erreicht oder nicht (49).

Von den zitierten Autoren werden folgende Beurteilungskriterien angegeben, die auch in dieser Arbeit verwendet werden sollen (Abb.9):

- 1) Mittelwert
- 2) Maximum
- 3) Lage
- 4) Hypoxiebereich
- 5) Form

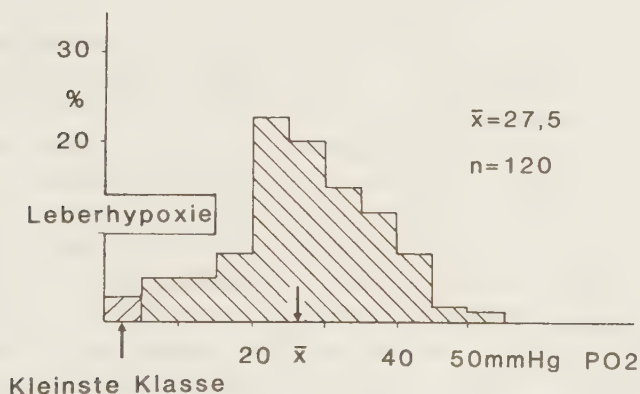
Diese sind im folgenden näher definiert.

ad 1) Der arithmetische Mittelwert der 80 - 120 Einzelwerte stellt eine verfälschende Vereinfachung dar, da er z.B. bei hohem RBF und niedrigem PaO_2 den gleichen Wert annehmen kann wie bei geringem Blutfluß und hohem PaO_2 . Letztere Konstellation erzeugt jedoch wesentlich mehr O_2 -Mangelstellen im Gewebe (58). Durch den O_2 -Eigenverbrauch der Elektrode, einen Rühreffekt der Messung und andere Störgrößen entsteht zudem ein systematischer Fehler, der den Absolutwert um bis zu 20% verfälschen kann. Wenn in dieser Arbeit dennoch Mittelwerte Verwendung finden, dann nur

- a) zum Vergleich verschiedener Situationen am gleichen Tier im gleichen Versuch
- b) zum Vergleich der Summenhistogramme aus verschiedenen Versuchsphasen innerhalb und zwischen den beiden Gruppen durch den t-Test nach STUDENT
- c) zur Korrelation mit dem RBF, da die mathematische Beschreibbarkeit der Histogramme anderes nicht erlaubt.

Abbildung 9 : Beschreibungsgrößen des PO_2 -Histogramms

Verwendung finden der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$), die Anzahl der Einzelwerte (n), das Maximum, die Lage auf der PO_2 -Achse, Breite, Schiefe und Wertezahl im Hypoxiebereich



ad 2) Das Maximum, d.h. die Klasse mit dem größten Werteanteil, gibt schon eher einen Anhalt für die mittlere Gewebsversorgung, vor allem, wenn es wie in physiologischen Fall über 30% der Werte eines Einzelhistogramms repräsentiert. Die Anzahl der Werte in der Maximumklasse wird hier als Maß für die Homogenität der Kapillarperfusion verwendet. Das Maximum ist zugleich wesentlich mitbestimmend für die Lage der Verteilung.

ad 3) Ein Histogramm kann auf der üblicherweise horizontal gewählten PO_2 -Achse eher links bei kleinen oder rechts bei höheren Werten liegen. Die Lage läßt Rückschlüsse auf das Versorgungsniveau bei physiologischen Histogrammen (luxuriös, normal, verringert aber noch ohne Verteilungsstörung) und auf die Art der Störung bei pathologischen Histogrammen zu, z.B. die Unterschei-

dung hypoxischer und hyperoxischer Zirkulationsstörung (50).

ad 4) Besondere Bedeutung bei der Lagebeurteilung kommt den Werten in der kleinsten Klasse zu, da sie möglicherweise Aussagen über Gewebshypoxie oder -anoxie zulassen.

Die Angaben aus der Literatur zu diesem Thema sind sehr unterschiedlich : Während KUNZE (52) alle Werte seiner Messungen am Skelettmuskel des Menschen unter 20 mmHg hypoxisch nennt, und LANG (53) an der Hb-frei perfundierten Rattenleber den Hypoxiebereich, den er auch mit NADH/NADPH und Laktatbestimmung abgrenzt, bei 25 mmHg PtO_2 beginnen läßt, spricht LOVELACE (54) erst bei einem Anwachsen der kleinsten Klasse (0 - 5) über 5% von Hypoxie der Leberzellen. Anoxisch genannt werden im allgemeinen nur Werte, die sich mit der Genauigkeit der Methode von 0 nicht unterscheiden lassen. LÜBBERS (58) merkt hierzu zu Recht an, daß bei einer Empfindlichkeit der MDO von 0,02 nA/mmHg PO_2 , einem Sondennullstrom von 0,03 - 0,05 nA und einem kritischen mitochondrialen PO_2 , der klein gegen 1 mmHg ist, mitochondriale Anoxien nicht bestimmbar sind.

Wenn in dieser Arbeit von hypoxischen Werten gesprochen wird, so geschieht dies aufgrund folgender Schätzung:

Der O_2 -Transport von den Kapillaren zu den Mitochondrien erfolgt durch O_2 Diffusion. Treibende Kraft ist ein Druckgradient. Der Druckabfall im Gewebe läßt sich annähernd durch folgende Gleichung beschreiben:

$$\Delta PO_2 = A \times R^2 / \alpha \times D$$

Der Druckgradient, der im KROGH-ERLANG'schen Zylindermodell für den Transport der benötigten O_2 -Mengen erforderlich ist, wächst linear mit der Zellatmung (A) und quadratisch mit dem Radius (R) eines theoretischen zylindrischen Versorgungsraums.

Erleichtert wird der Transport durch den hohen Löslichkeits- (α)

und Diffusionskoeffizienten (D) des Gewebes für Sauerstoff.

LÜBBERS (58) gibt auf dieser Gleichung aufbauend für $A = 5 \text{ ml/100 g x min}$ einen erforderlichen ΔPO_2 von 12 mmHg und für $A = 9-10 \text{ ml/100 g x min}$ einen ΔPO_2 von 24 mmHg an. Dabei geht er von einem Kapillarabstand von 60 μm aus, womit er in etwa mit den Angaben von WEST (98) übereinstimmt, der im ruhenden Skelettmuskel einen Abstand von 50 μm schätzt. Ausgehend von den Atmungsgrößen, die THEWS (94) zu 5-6 ml/100g x min für die Leber und 0.2-0.5 ml/100g x min für den ruhenden Skelettmuskel bestimmt hat, werden im folgenden Leber PO_2 -Werte unter 15 mmHg und Muskel PO_2 -Werte unter 5 mmHg hypoxisch genannt.

ad 5) Wesentlich für die Beurteilung der mikrozirkulatorischen Reaktionslage ist die Histogrammform (Breite, Höhe, Schiefe, Homogenität, Verteilung). Das "physiologische Histogramm" zeichnet sich durch annähernd GAUSS'sche Normalverteilung aus. Dies wird in der vorliegenden Arbeit durch Auftragen kumulativer Histogramme im Wahrscheinlichkeitsnetz über $\log \text{PO}_2$ geprüft (52). Eine Homogenisierung des Kapillarflusses macht die Histogramme höher und schmaler, ändert also die Kurtosis und die Standardabweichung der Normalverteilung, nicht aber diese selbst.

Man kann nach Angabe von KESSLER (48) vier Haupttypen der Histogrammform unterscheiden (Abb.10):

a) Die Anoxie bei niederen CaO_2 und mittlerem Kapillarfluß (Normal Flow Anoxia) zeigt ein linksschiefes Histogramm ohne hohe Werte bei linksverschobenem Maximum. Der Erhalt einzelner höherer Werte deutet auf eine innergewebliche Zentralisation der Restversorgung, sei es durch raschen O_2 -Druckabfall am arteriellen Zylinderende (z.B. bei hohem arteriellen Sauerstoffdruck und niedriger Hämoglobinkonzentration) oder durch eine autoregulatorisch bedingte Rarefizierung perfundierter Kapillaren.

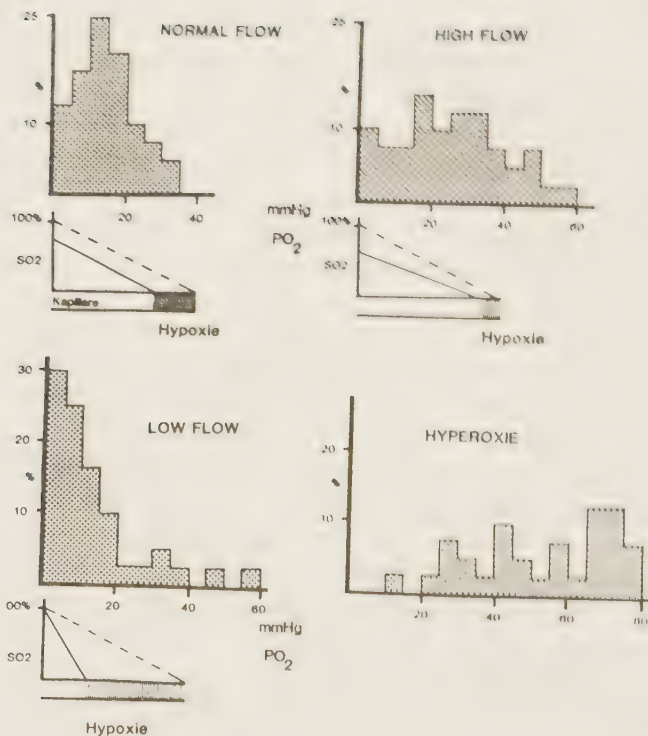


Abbildung 10: Histogrammtypen

Die Schemata zeigen jeweils das typische Histogramm und den zugehörigen PO_2 Abfall entlang einer einzelnen Kapillare (Kapillarschema und Typisierung nach KESSLER, 48)

- b) Bei erniedrigtem CaO_2 und kompensatorisch erhöhtem Kapillarfluß (High Flow Anoxia) erscheint das Histogramm ebenfalls links, der Hypoxiebereich ist jedoch kleiner, wie es der gegenüber a) erhöhten Sauerstoffanlieferung entspricht. Die Ausdehnung des Histogramms nach rechts läßt auch bei dieser Form Vermutungen über die Genese der CaO_2 -Erniedrigung zu: Bei niedrigerem Hb wird das Histogramm weiter nach rechts reichen als bei vermindertem arteriellem Sauerstoffdruck.
- c) Die Anoxie bei normalen arteriellem Sauerstoffgehalt und kleinem Kapillarfluß (Low Flow Anoxia), wegen des verminderten Metabolitenabtransports zugleich die ungünstigste Form, erzeugt weite Hypoxiebereiche. Auch hier deuten einzelne höhere Werte die innergewebliche Zentralisation an.
- d) Als vierter Typ ist der Zustand bei Hyperoxämie zu nennen: Die Histogramme reagieren mit Zunahme hoher und niedriger Werte, d.h. sie fransen aus und verlieren ihre Normalform oft unter Ausbildung mehrerer Maxima. Die lokale Regulation der Mikrozirkulation ist vom hohen arteriellen Sauerstoffdruck möglicherweise in ihrer Koordination gestört (63).
- Mehrgipflige Form der Histogramme kann allerdings auch Zeichen von Perfusions- und Diffusionsblocks im Gewebe sein wie Kapillarstase, Mikroembolien oder lokalen Nekrosen sein (23, 48, 49, 52, 58, 59).

Zur Registrierung von kurzzeitigen Änderungen der O_2 -Versorgungslage eignet sich die fortlaufende Meßwertaufnahme. Ihre Beurteilung erfolgt unter Berücksichtigung des parallelen klinischen Geschehens nach Steilheit der Änderungen und deren absoluter Größe, nach Reaktionszeit und Reversibilität bei Zurücknahme der als auslösend angesehenen Ursache.

3.2. Parameter der systemischen O₂-Versorgung

Zur Beschreibung der Ganzkörper O₂-Versorgung finden die Parameter arterieller Sauerstoffgehalt CaO₂, Sauerstofftransport $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme $\dot{Q}O_2$ und Sauerstoffextraktionsrate O₂-x-Ratio Verwendung. Aus den global gemessenen Werten HZV, Hb, PaO₂, SaO₂, PvO₂, SvO₂ werden sie wie folgt berechnet:

$$CaO_2 = Hb \times 1,39 \times SaO_2 + 0,031 PaO_2 \quad (\text{Vol\%})$$

$$\dot{V}O_2 = HZV \times CaO_2 \times 10 / \text{Körpergew. (ml/min} \times \text{kg)}$$

$$\dot{Q}O_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times HZV \times 10 \quad (\text{ml/min})$$

$$O_2\text{-x-Ratio} = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2 \times 100 \quad (\%)$$

Das HZV wird zur Standardisierung auf das Körpergewicht bezogen.

Aus den RBF-Werten von M.adductor wird der lokale Sauerstofftransport abgeleitet nach

$$\dot{V}tO_2 = RBF \times CaO_2 \quad (\text{ml/100g} \times \text{min})$$

Die Bestimmung der gemischt- und coronarvenösen Serumlaktatkonzentration (enzymatisch, 35) und des pH, pCO₂, HCO₃⁻ und Basenüberschusses ermöglichen Aussagen über Grad und Art einer Störung des Säure-Basenhaushalts und ihre Kompensation.

Als statistisches Verfahren wurde, wenn nicht anders angegeben, der gepaarte t-Test nach STUDENT zum Vergleich von Änderungen der Meßparameter zwischen PEEP und Kontrolle und der einfache t-Test zur statistischen Sicherung der Unterschiede zwischen den Gruppen A und B verwendet. Abhängigkeiten wurden mit dem Verfahren der linearen Regression geprüft.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 10% wird als statistisch auffällig (*), kleiner 5% als signifikant (**) und kleiner 1% als hochsignifikant (***) bezeichnet . Andere Irrtumswahrscheinlichkeiten werden nicht angegeben. Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt, die t-Werte und die Signifikanz einer Korrelation gegen 0 wurden entsprechenden Tabellen (21) entnommen.

4. Ergebnisse

4.1. Gruppe A - Gesunde Hunde

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tab.1a und Tab.1b zusammengefaßt.

4.1.1. HZV

Das HZV nimmt wie erwartet unter PEEP-Beatmung ab. Unter PEEP 10 fällt es auf 78% (***), unter PEEP 20 auf 54% (***), der Kontrolle. Am Versuchsende werden wieder 92% des Ausgangswertes erreicht. Die Zunahme des HZV am Versuchsende ist auch gegenüber PEEP 20 signifikant (**).

4.1.2. PaO_2

Entsprechend dem verringerten pulmonalen Shuntvolumen (Q_s/Q_t) verhält sich der arterielle Sauerstoffdruck. Der Anstieg unter PEEP ist jedoch gering, wie beim Gesunden nicht anders zu erwarten. In der Schlußphase fällt der PaO_2 mit 120,7 mmHg sogar unter den Kontrollwert von 133,4 mmHg (ns).

Tabelle 1a: Hb, HZV und Blutgase bei 6 Hunden mit gesunder Lunge vor, während und nach PEEP-Beatmung
Angabe sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe A		Kontrolle	PEEP 10	PEEP 20	Nach
HK	%	42,3	39,3	31,0	28,8
	SD	6,8	5,8	10,3	9,6
Hb	g%	14,4	12,9	11,5	10,5 *
	SD	3,0	3,4	4,2	3,7
HZV ml/kg min		130,7	102,1 ***	70,1 ***	120,7
SD		44,8	31,1	11,7	26,8
PaO ₂	mmHg	133,4	136,8	144,8	109,2
	SD	13,9	19,6	18,3	26,0
PvO ₂	mmHg	58,2	44,2	36,2	43,6
	SD	21,7	4,9	6,0	4,0
SaO ₂	%	98,7	98,5	98,4	95,8
	SD	0,4	0,6	0,6	3,4
SvO ₂	%	82,3	74,3	58,4	67,6
	SD	7,9	8,6	10,9	8,7

Signifikanz der Unterschiede zum Kontrollwert :

* : $p < 0,1$

** : $p < 0,05$

*** : $p < 0,01$

Tabelle 1b: Weitere kardiorespiratorische Parameter bei 6 Hunden mit gesunder Lunge

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe A		Vor	PEEP 10	PEEP 20	Nach
CaO ₂	Vol%	19,4	17,5	15,2	13,8
	SD	4,3	5,6	5,3	5,3
VO ₂	ml/kg min	26,0	18,2 **	10,8 **	16,5 **
	SD	11,0	7,2	5,3	7,2
O ₂ -x-Ratio	%	19,4	28,1 ***	47,7 ***	33,7 ***
	SD	10,3	11,5	14,3	10,9
QO ₂	ml/min	82,3	86,2 *	90,2	92,1
	SD	9,1	19,2	31,4	28,4
Laktat v mmol/l		2,0	2,1	2,9	3,4
	SD	2,2	1,9	1,4	1,1
Laktat cv mmol/l		2,2	2,5	1,8	2,0
	SD	1,9	1,5	0,9	1,0

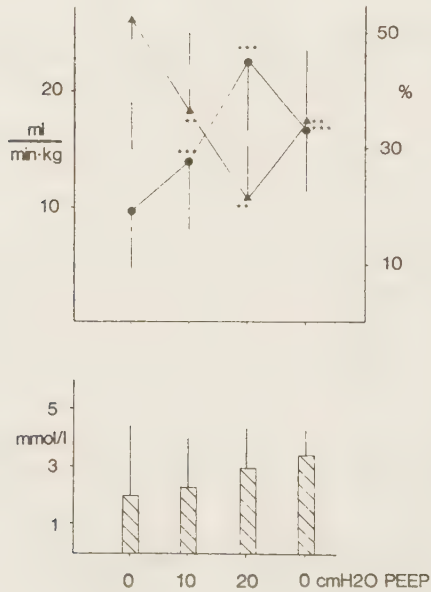
Signifikanz der Unterschiede zum Kontrollwert :

* : $p < 0,1$

** : $p < 0,05$

*** : $p < 0,01$

Abbildung 11: VO_2 ($\blacktriangle$), O_2 -Extraktionsrate ($\bullet$) und Laktatkonzentration im venösen Blut (Säulen) bei Tieren mit gesunder Lunge vor, während und nach PEEP-Beatmung.
Signifikanz der Unterschiede zum Kontrollwert (**): $p < 0,05$,
(***): $p < 0,01$



4.1.3. SaO_2

Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ändert sich unter PEEP nicht, in der Schlußphase fällt sie geringfügig unter den Kontrollwert ab (ns).

4.1.4. CaO_2

Der arterielle Sauerstoffgehalt zeigt sich in der Gruppe der gesunden Hunde von der Hämoglobinkonzentration abhängig. Die im Versuchsverlauf eintretende Hämodilution bewirkt einen kontinuierlich abnehmenden Hb. Gleichsinnig fällt auch der CaO_2 : 90% (PEEP 10), 78% (PEEP 20) und 71% (Ende) des Kontrollwerts werden erreicht. Da die geringe Erhöhung des PaO_2 zu keiner Zunahme der Sauerstoffsättigung führt, kann die verringerte Transportkapazität nicht kompensiert werden.

4.1.5. $\dot{\text{V}}\text{O}_2$

Der O_2 -Transport (Abb.11) nimmt mit dem HZV und dem Sauerstoffgehalt O_2 ab. Er beträgt unter PEEP 10 70%, unter PEEP 20 42% des Kontrollwertes. Der Meßwert z.B. unter PEEP 20 entspricht recht genau dem Erwartungswert, der sich aus einem um 46% vermindertem HZV und einem um 20% kleinerem Hb errechnen läßt.

4.1.6. O_2 -x-Ratio

Durch Erhöhung der Sauerstoffextraktion (Abb.11) versucht der Organismus, das verminderte arterielle Angebot zu kompensieren. Unter PEEP 10 erreicht die Sauerstoffextraktion 145% und unter PEEP 20 246% der Kontrolle, am Versuchsende beträgt sie immer noch 174%. Alle Unterschiede sind gegenüber der Ausgangssituation hoch signifikant (***).

4.1.7. $\dot{V}O_2$

Der Sauerstoffverbrauch des Gesamtkörpers verhält sich während des Versuchs im Mittel konstant. Der geringen Zunahme der Mittelwerte steht jedoch eine stark vergrößerte interindividuelle Differenz gegenüber, so daß sich die Feststellung statistisch nicht sichern läßt.

4.1.8. Laktat im Serum

Der Laktatkonzentration im gemischtvenösen Blut (Abb.11) steigt im Versuchsverlauf stetig an. Das coronarvenöse Laktat, das nur bei 3 Tieren bestimmt wurde, zeigt durch etwas niedrigere Werte, daß das Herz zumindest unter PEEP 20 und in der Versuchsphase nach PEEP-Beatmung Laktat im Stoffwechsel verwertet.

Der Säure-Basen-Status zeigt unter PEEP das Bild einer kompensierten metabolischen Azidose.

4.1.9. Skelettmuskel-PtO₂ (Abb.12)

Das Summenhistogramm der Kontrollphase zeigt ein absolutes und ein relatives Maximum. Berücksichtigt man letzteres, das von einem Einzeltier stammt, nicht im Lagevergleich und verschiebt es zum Formvergleich so, daß sich sein Maximum mit einem errechneten mittleren Maximum aller Einzelhistogramme deckt, so ist das Summenhistogramm gut normalverteilt. Es zeigt typische linksschiefe Glockenform und 4,4% der Werte im Hypoxiebereich (Kleinste Klasse). Das Histogramm ist physiologisch für den Skelettmuskel des gesunden Hundes nach 3 stündiger Pentobarbitalnarkose. Der hier dargestellte Ausgangszustand der mikrozirkulatorischen Regulation ist regelrecht.

Unter PEEP 10 verschiebt sich das Summenhistogramm nach rechts, der Formvergleich zeigt Verbreiterung mit Erhalt der Normalform an. Die hypoxischen Werte gehen auf 0,8% zurück, der Mittelwert erhöht sich auf 38,1 mmHg (*), einzelne höhere Werte erreichen

90 mmHg. Die O_2 -Versorgung findet auf erhöhtem Niveau statt, die Regulation der Endstrombahn ist intakt. Das Histogramm ist insgesamt physiologisch und unauffällig.

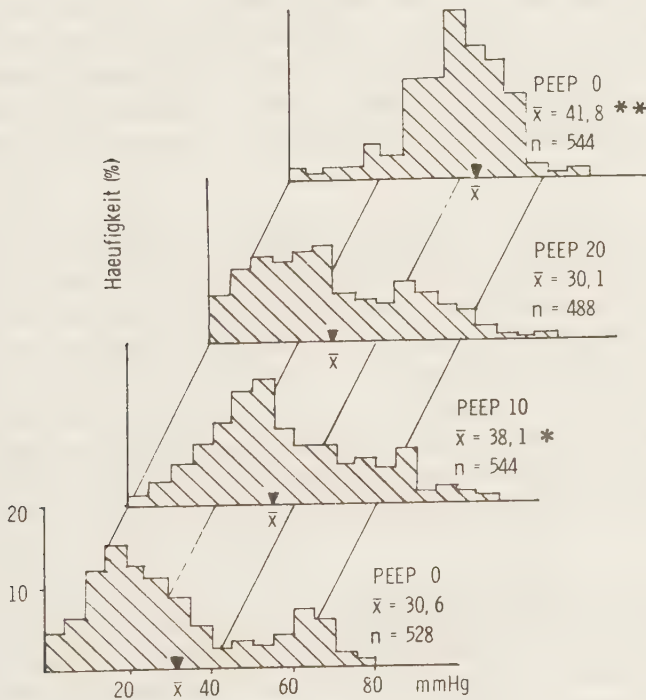


Abbildung 12: Gewebs- PO_2 gemessen an der Oberfläche des M.sartorius gesunder Hunde vor, während und nach PEEP-Beatmung. Angegeben ist jeweils der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Anzahl der Einzelmessungen (n), aus denen das Summenhistogramm der entsprechenden Versuchsphase erstellt wurde.

Signifikanz (*): $p < 0,1$ (**) $p < 0,05$ gegen Kontrolle

Unter PEEP 20 fällt ein relatives oberes Maximum in der Klasse 40-45 mmHg auf, das den höheren Absolutwerten des gleichen Tiers wie in der Kontrollphase entspricht. Der Mittelwert ist gleich dem Kontrollmittelwert. Im Unterschied zu PEEP 10 ist das Histogramm nicht mehr normalverteilt, das über 5 Klassen verstrichene Maximum signalisiert eine Störung der Mikrozirkulation. Eine Gewebshypoxie entsprechend dem besprochenen Low-Flow Typ (s.S.36) beginnt sich zu entwickeln, einzelne höhere Werte aus allen Versuchen zeigen eine beginnende innergewebliche Zentralisation der Versorgung.

In der Versuchsphase nach PEEP ist das Summenhistogramm gegenüber Kontrolle und PEEP 20 stark, aber auch gegenüber PEEP 10 rechtsverschoben im Sinne einer verbesserten Sauerstoffversorgung. Die Mittelwertsveränderung gegenüber der Ausgangsphase und PEEP 20 ist statistisch signifikant (**). Die Verteilung ist nicht normal, nur 4,5% der Werte sind kleiner als 20 mm Hg. Das Versorgungsniveau kann als "High- Flow-Normoxia" bezeichnet werden und ist Ausdruck einer reaktiven Hyperämie, bei der die mikrozirkulatorische Feinregulation außer Kraft gesetzt ist.

4.1.10. Muskel: RBF und $\dot{V}O_2$ (Abb.13 und Tab.2)

Auch der RBF am Skelettmuskel fällt unter PEEP, allerdings prozentual geringer als das HZV. Der Anteil der Skelettmuskeldurchblutung am HZV erhöht sich also, wenn auch nicht signifikant. Nach PEEP erreicht der RBF wieder den Kontrollwert, eine reaktive Hyperämie tritt in den RBF-Messungen nicht in Erscheinung. Ebenso verhält sich der lokale Sauerstofftransport, dessen Ausgangswert in der Nachkontrolle nur zu 77% wieder erreicht wird. Dies kann mit dem durch die Hämodilution abgefallenen Sauerstoffgehalt erklärt werden.

Korreliert man den lokalen VO_2 mit den Mittelwerten der PO_2 -Histogramme, ergibt sich ein signifikant von 0 verschiedener² (**) Korrelationskoeffizient, der allerdings nur $r=0,55$ beträgt. Die mikrozirkulatorische Regulation ist offensichtlich fähig, trotz verringerten Angebotes eine gleiche oder sogar verbesserte Versorgung zu gewährleisten.

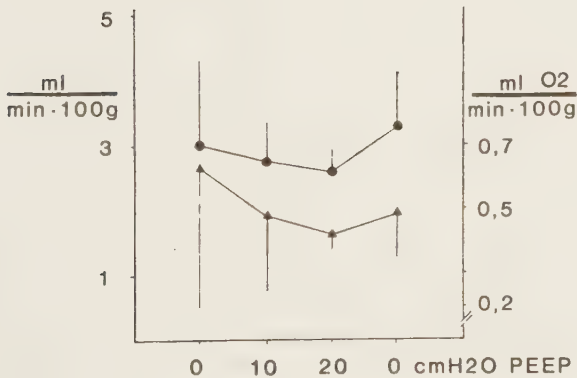


Abbildung 13 : RBF (●) und VO_2 (▲) des *M. sartorius* bei 6 gesunden Hunden vor, während und nach PEEP-Beatmung.

Tabelle 2 : Gewebsperfusion und PtO_2 bei sechs Tieren mit gesunder Lunge vor, während und nach PEEP-Beatmung. Der Leber-RBF gibt die arterielle Durchblutung wieder, der Gesamtfluß ist errechnet aus Splanchnikus-RBF und Leber-RBF, wobei das mittlere Lebergewicht 648g betrug.

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe A		Kontrolle	PEEP 10	PEEP 20	Nach
Muskel PO_2	mmHg	30,6	38,1 *	30,2	41,8 **
	SD	19,4	14,4	16,9	5,0
Muskel RBF ml/100g min		3,0	2,7	2,4	3,1
	SD	1,4	0,8	0,3	0,8
Muskel $\dot{V}O_2$ ml/100g min		0,6	0,5	0,4	0,5
	SD	0,4	0,2	0,04	0,1
Leber PO_2	mmHG	29,6	27,7	22,5	26,7
	SD	7,5	7,7	9,0	8,4
Leber RBF ml/100g min		22,4	19,1	9,6 **	26,1
	SD	16,4	15,6	5,2	13,6
Leber Gesamt- durchblutung	ml/min	714	541 *	349 *	699
	SD	370	284	127	162
Leber RBF/Gesamt x100	%	21	24	17	24

Signifikanz der Unterschiede zum Kontrollwert :

*: $p < 0,1$

** : $p < 0,05$

*** : $p < 0,01$

4.1.11. Leber - PtO_2 (Abb.14)

Das Summenhistogramm der Kontrollphase zeigt eine normalverteilte linksschiefe Glocke, die dem physiologischen Bild mit intakter Mikroregulation entspricht. Das Maximum in Klasse 25-30 mmHg repräsentiert 16,3%, im Hypoxiebereich liegen 16,5% der Werte. Dies und die Breite des Histogramms lassen auf ein niedrig normales Versorgungsniveau schließen, wobei man an der Leber immer auch an regenerierende Gewebsbezirke mit erhöhtem O_2 -Verbrauch und damit niedrigerem PtO_2 denken muß (23).

Das Histogramm unter PEEP 10 erscheint homogener, das Maximum an gleicher Stelle ist ausgeprägter und im Hypoxiebereich liegen nur noch 13,7% der Werte. Die Gewebsversorgung findet auf gegenüber der Ausgangsphase leicht verbessertem Niveau statt, die mikrozyklatorischen Regulationsmechanismen sind intakt.

Unter PEEP 20 erscheint das weiterhin normalverteilte Histogramm linksverschoben, der Mittelwert ist auf 76% der Ausgangsphase gefallen (*). Ein Viertel der Werte liegt im Hypoxiebereich. Die Mikroregulation erreicht ihr Ziel einer homogenen Gewebsversorgung an der Grenze zum Mangel knapp, eine Zentralisation der Versorgung deutet sich an. In Gewebsbezirken, die vermutlich am venösen Kapillarende ("letal corner") liegen, zeigt sich eine beginnende Hypoxie.

In der Endkontrolle gleicht das Summenhistogramm wieder dem Ausgangsbild. Der Mittelwert erreicht allerdings nur 90% des Ausgangswertes, Maximum und Form lassen eine niedrige aber physiologische Versorgung erkennen. Eine reaktive Hyperämie wie am Skelettmuskel tritt nicht auf.

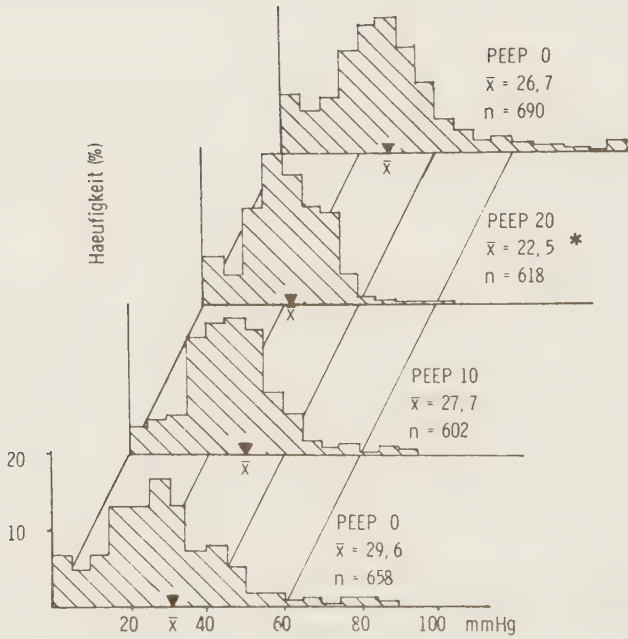


Abbildung 14 : Gewebe- PO_2 an der Leberoberfläche von 5 gesunden Hunden vor, während und nach PEEP-Beatmung. Erläuterung s. Abb. 12

4.1.12. Arterieller Leber-RBF und Gesamtdurchblutung aus A.hepatica und V.portae

Die arterielle Leberdurchblutung (Abb.15 und Tab.2) fällt unter PEEP 10 auf 85% und unter PEEP 20 auf 43% des Kontrollwerts. In der Schlußphase wird der Kontrollwert um 10% überschritten. Gleichsinnig verhält sich auch der lokale arterielle Sauerstofftransport mit 74%, 38% und 101% der Kontrolle.

Die Gesamtleberdurchblutung (mittleres Lebergewicht 648 g) fiel unter PEEP 20 auf 54% des Kontrollwerts, den sie am Ende wieder erreichte. Der Anteil der A.hepatica an der Gesamtdurchblutung war dabei deutlichen Schwankungen unterworfen. Die Umverteilung des HZV erfolgt unter PEEP 10 eher zu Ungunsten der präportalen Bereiche, so daß die relative arterielle Durchblutung zunimmt. Unter PEEP 20 wird die Durchströmung der A.hepatica stärker gedrosselt. Diese Drosselung wird nach PEEP eher wieder aufgehoben als die Minderperfusion der Splanchnikusorgane, die der V.portae vorgeschaltet sind.

Betrachtet man den RBF getrennt nach verschiedenen Leberlappen, ergeben sich in jedem Einzelversuch erhebliche Unterschiede, die keinen Zusammenhang mit der Leberanatomie erkennen lassen. Die in verschiedenen Proben aus dem gleichen Leberlappen gemessenen Durchblutungswerte differieren ebenfalls wesentlich.

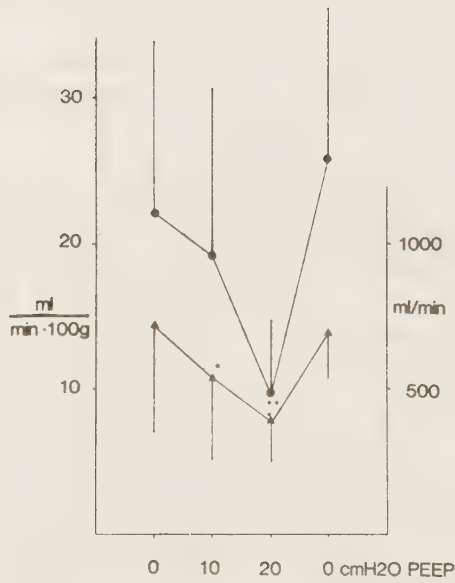


Abbildung 15 : Arterieller RBF (●) und Gesamtdurchblutung (▲) der Leber (mittl. Gewicht 648 g) von 6 gesunden Hunden vor, während und nach PEEP-Beatmung.

Signifikanz der Unterschiede zum Kontrollwert: (*) : $p < 0,1$
(**) : $p < 0,05$

4.2. Gruppe B - Experimentelles Lungenödem (Tab.3a und 3b)

4.2.1. HZV

Das Herzzeitvolumen nimmt nach Ölsäureinjektion von 165 auf den Kontrollwert von 104 ml/kg x min ab. Ein Grund dafür ist ein Anstieg des Lungengefäßwiderstandes um 75% (***). Unter PEEP 10 fällt das HZV weiter auf 78% (**) und beträgt unter PEEP 20 nur mehr 57% (**) der Kontrolle. Am Versuchsende werden wieder 76% (*) erreicht.

4.2.2. PaO₂

Auch der arterielle Sauerstoffdruck verringert sich nach der Ölsäureinjektion um 1/3. Unter PEEP sind mit 97,6 bzw. 165,3 mmHg Werte meßbar, die um 33% und 125% über dem Kontrollwert liegen. Das Absetzen der Therapie des Lungenödems mit PEEP-Beatmung hat ein Absinken auf 60% des Wertes vor PEEP-Beatmung zur Folge, der lungenödembedingt bereits unter dem Normbereich lag.

4.2.3. SaO₂

PEEP führt zu normaler arterielle Sauerstoffsättigung trotz Lungenödem. Vor PEEP-Beatmung ist das Hämoglobin zu 89,9% gesättigt, nach PEEP fällt dieser Wert auf 65,7%. Die Unterschiede PEEP 10, PEEP 20, Ende jeweils gegen Kontrolle sind ebenso hochsignifikant wie der Abfall PEEP 20 - Ende (***).

4.2.4. CaO₂

Während die Hämoglobinkonzentration im Versuchsverlauf auf 92%, 86% und abfällt, verhält sich der arterielle Sauerstoffgehalt in Gruppe B anders als bei den gesunden Tieren. Unter Ölsäure fällt er zwar von 20,7 auf 19,2 Vol%, hält sich aber dann auf 98 bzw. 96% dieses Wertes. Das rapide Absinken nach PEEP auf nur mehr 11,8 Vol% ist dem Abfall der O₂-Sättigung zuzuschreiben.

Tabelle 3a: Hb, HZV und Blutgase von 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem vor Ödeminduktion (Basis) und vor, während und nach PEEP-Beatmung

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe B		Basis	Vor	PEEP 10	PEEP 20	Nach
Hk	%	44,5	45,4	41,1	39,0	38,0
	SD	4,8	4,7	3,4	4,1	4,2
Hb	g%	15,2	15,4	14,1 ***	13,3 ***	12,9 ***
	SD	1,4	1,2	1,0	1,2	1,3
HZV ml/kg min		165,2	104,9	80,9 ***	58,8 ***	77,9 *
	SD	45,4	33,5	15,9	17,9	20,7
PaO ₂	mmHg	116,2 ***	73,6	97,6 *	165,3 ***	44,3 **
	SD	22,2	18,9	25,6	14,4	6,5
PvO ₂	mmHg	49,3	39,4	38,5	33,1	25,7
	SD	7,2	5,7	5,5	7,3	7,5
SaO ₂	%	98,0	89,8	96,0	98,8	65,7 **
	SD	1,0	9,5	2,2	0,2	13,1
SvO ₂	%	83,0	65,5	62,3	49,4	32,8 **
	SD	5,6	11,3	9,4	16,3	16,9

Signifikanz der Unterschiede zur "VOR"-Phase :

* : $p < 0,1$

** : $p < 0,05$

*** : $p < 0,01$

Tabelle 3b: Weitere kardiorespiratorische Parameter

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe B		Basis	Vor	PEEP 10	PEEP 20	Nach n = 6 !
CaO ₂	Vol%	20,7	19,2	18,8	18,4	11,8 **
	SD	1,9	2,9	1,5	1,7	3,1
VO ₂ ml/min kg		34,1	20,9	15,1 ***	11,1 ***	9,0 ***
	SD	9,7	5,2	2,7	2,9	3,2
O ₂ -x-Ratio	%	16,2	27,3	35,1 *	45,9 ***	51,8 **
	SD	6,3	7,6	8,3	11,5	17,6
QO ₂ ml/min		109,4	113,3	107,4	100,9	91,1
	SD	41,6	39,2	27,8	36,7	26,5
Laktat v	mmol/l	1,7	1,4	1,9 ***	2,9 ***	3,0 ***
	SD	1,6	1,2	1,1	2,1	1,6
Laktat cv	mmol/l	1,2	1,1	1,6	1,9	2,7
	SD	1,0	0,8	0,9	1,8	1,7

Signifikanz der Unterschiede zur "VOR"-Phase :

* p<0,1 ** p<0,05 *** p<0,01

4.2.5. $\dot{V}O_2$ (Abb.16)

Der arterielle Sauerstofftransport vermindert sich nach Ölsäureinjektion als Folge von HZV-Depression und Abfall der Sauerstoffsättigung um 64% auf 20,9 ml/kg x min (Kontrolle). Unter PEEP fällt er weiter auf 73 bzw. 52% der Kontrolle und erreicht in der Schlußphase 45%. Die bessere Oxygenation in der Lunge kann den Verlust an O_2 -Transportkapazität, den PEEP über die HZV-Verminderung induziert, nicht kompensieren.

4.2.6. O_2 -x-Ratio (Abb.16)

Die Sauerstoffextraktionsrate steigt in Gruppe B im Versuchsverlauf kontinuierlich an. Der Kontrollwert von bereits 27,3% führt jedoch dazu, daß der Kompensation des verringerten arteriellen Sauerstofftransports durch höhere Extraktion Grenzen gesetzt sind.

Die O_2 -x-Ratio am Herzen (Tab.4) erreicht noch höhere Werte. Trotz steigendem Anteil des Herzens am HZV sinkt die Sauerstoffaufnahme dieses Organs unter PEEP 20.

4.2.7. $\dot{Q}O_2$

Der Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus bleibt in Vorphase, Kontrolle und unter PEEP etwa gleich. Am Versuchsende hat der Körper die maximale Extraktionsfähigkeit überschritten, der O_2 -Verbrauch sinkt ab. Auch eine deutliche Rechtsverschiebung der Hb-Sättigungskurve ($SaO_2 = 65\%$ bei $PaO_2 = 45$ mmHg) kann keinen Ausgleich schaffen.

4.2.8. Laktat im Serum (Abb.16)

Die Laktatkonzentration in gemischtvenösen Proben steigt vom Kontrollwert von 1,4 mmol/l über 1,9 und 2,9 zum abschließenden Wert von 3,0. Die Tiere befinden sich, wie der Säure-Basen-Status zeigt, während des ganzen Versuchs in einer immer weniger kompensierten metabolischen Azidose.

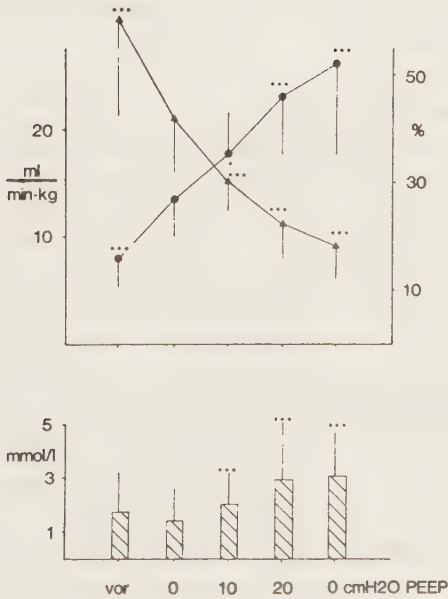


Abbildung 16: VO_2 ($\blacktriangle$), O_2 -x-Ratio ($\bullet$) und Laktatkonzentration im venösen Blut (Säulen) bei 10 Tieren mit experimentellem Lungenödem vor , während und nach PEEP-Beatmung
Signifikanz der Unterschiede zur Kontrolle:
(*) : $p < 0,1$, (**) : $p < 0,05$, (***) : $p < 0,01$

Die coronarvenösen Laktatspiegel sind durchwegs kleiner und zeigen, daß das Herz abgesehen von der Schlußphase Laktat im Energiestoffwechsel einsetzt.

4.2.9. Skelettmuskel PtO_2 (Abb.17)

Das Summenhistogramm der Vorkontrolle zeigt eine physiologische Lage mit dem Maximum zwischen 30 und 35 mmHg. 2,3% der Werte liegen im Hypoxiebereich. Das Histogramm ist nicht normalverteilt als Folge der großen interindividuellen Differenzen. Die Einzelversuche zeigen, wahrscheinlich infolge der variierenden Narkosedauer, sehr unterschiedliche Absolutwerte.

In der Kontrollphase unter klinisch manifestem Lungenödem ist das Histogramm zu niedrigeren Werten verschoben. Das Maximum liegt in Klasse 20-25 mmHg, die Mittelwertsverschiebung gegen Vorphase ist statistisch signifikant (**). Eine beginnende Hypoxie zeichnet sich ab: 9,4% Werten fallen in die kleinste Klasse, Werte über 55 mmHg werden nicht mehr gemessen. Wie im Histogramm der Vorkontrolle ist die Verteilung des Summenhistogramms nicht normal, die Einzelhistogramme lassen aber intakte Regulationsmechanismen der Mikrozirkulation erkennen.

Unter PEEP 10 ist das Summenhistogramm gegenüber der vorhergehenden Phase rechtsverschoben, das Maximum bleibt allerdings in der gleichen Klasse. Der Mittelwert ist angestiegen, der Unterschied ist aber nicht signifikant. Das beinahe normalverteilte Histogramm zeigt also eine Versorgungsverbesserung, die jedoch nicht alle Tiere betrifft. Die Versorgung der Skelettmuskulatur ist allgemein ausreichend.

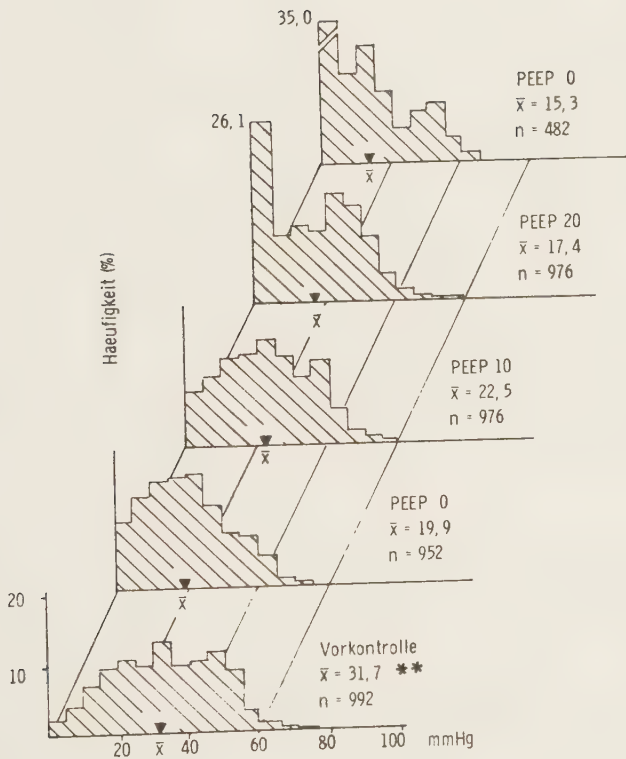


Abbildung 17: PtO_2 an der Oberfläche des M.sartorius von 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem vor, während und nach PEEP-Beatmung. Erläuterung s.Abb.12

PEEP 20 bringt keine weitere Verbesserung sondern eine Linksverschiebung des Histogramms mit Maximum von 26,1% im Hypoxiebereich und einem zweiten relativen Maximum von 15,2% in Klasse 20 - 25 mmHg. Es findet eine interindividuelle Differenzierung in 2 Gruppen statt, die Abb.18 verdeutlicht. Das Histogramm der 6 Tiere, die die letzte Versuchsphase erreichen, zeigt bei guter Normalverteilung ein Maximum bei 20-25 mmHg und nur 4% Werte im Hypoxiebereich. Gegenüber PEEP 10 hat sich das Histogramm dieser Tiere durchwegs nach rechts verschoben und homogenisiert, diese Tiere zeigen gute Gewebsversorgung unter PEEP 20.

Die Histogramme der Tiere, die nach dieser Versuchsphase verstarben, zeigen dagegen 59% der Werte im Hypoxiebereich, der Mittelwert dieser Histogramme ist auf 6,7 mmHg abgefallen (** gegen PEEP 10). Die Tiere verstarben in der anschließenden $\text{FiO}_2 = 1$ Phase oder während des Übergangs auf Beatmung ohne PEEP im akuten Herzversagen. Der pulmonale Gefäßwiderstand findet sich bei diesen Tieren stark erhöht, eine Kompensation der metabolischen Azidose kann im Gegensatz zu den Überlebenden Tieren nicht mehr festgestellt werden.

Nach Beendigung der PEEP-Beatmung verschiebt sich das Muskelhistogramm auch der übrigen Tiere weit nach links mit einem Maximum von 35% der Werte in der kleinsten Klasse. Der Mittelwert beträgt noch 15,5 mmHg, die große Wertezahl im Hypoxiebereich und die ausgefrante Form zeigen aber ein Versagen der Gewebsregulation. In der Klasse 0-5 mmHg sind jetzt sicher auch echte Anoxien erfaßt, ein Tier zeigt z.B. nur Werte in der kleinsten Klasse, obwohl der arterielle O_2 -Gehalt noch 7,0 Vol% (50% des Kontrollwertes) betrug und immerhin noch 55% des Herzzeitvolumens der Kontrollphase erreicht wurden.

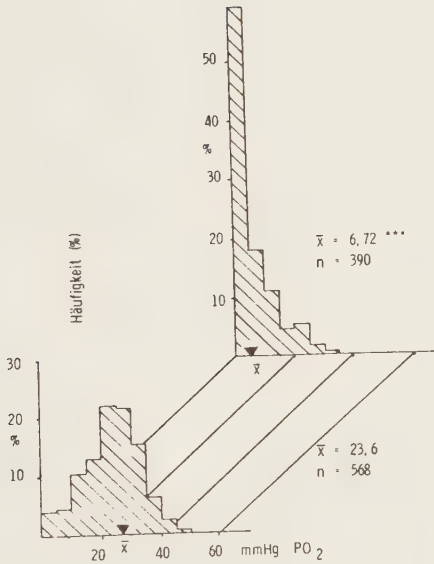


Abbildung 18: PtO_2 am M.sartorius von 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem unter PEEP 20 :

Unten links: 6 Tiere, die das Versuchsende erreichten

Oben rechts: 4 vorzeitig verstorbene Tiere

Erläuterung s.Abb.12

Signifikanz des Unterschieds der Mittelwerte (***) : $p < 0,01$

Tabelle 4: Gewebsperfusion und PtO_2 bei 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem vor, während und nach PEEP-Beatmung. Der Leber-RBF gibt die arterielle Durchblutung wieder, der Gesamtfluß ist errechnet aus Leber-RBF und Splanchnikus-RBF. Das mittlere Lebergewicht betrug 566g

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

Gruppe B		Kontrolle	PEEP 10	PEEP 20	Nach n = 6 !
Muskel PO_2	mmHg	19,9	22,5	17,4	13,3
	SD	9,6	9,0	10,4	10,1
Muskel RBF ml/100g min		2,4	2,0	1,2 ***	3,6 *
	SD	1,0	0,7	1,0	1,7
Muskel VO_2 ml/100g min		0,45	0,37	0,21 **	0,40
	SD	0,14	0,13	0,16	0,16
Leber PO_2	mmHg	18,8	19,9	13,1 *	8,4 *
	SD	9,3	10,4	4,4	5,5
Leber RBF ml/100g min		11,4	7,6	6,8	14,8
	SD	8,5	7,6	6,3	6,7
Leber Gesamt- durchblutung	ml/min	495	311 **	207 ***	393
	SD	331	239	138	200
Leber					
RBF/Gesamt x100	%	21	26	26	29

Signifikanz der Unterschiede zur Kontrolle :

* $p < 0,1$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$

4.2.10. Muskel : RBF und $\dot{V}O_2$ (Abb.19 und Tab.4)

Der RBF sinkt unter PEEP auf $\frac{2}{2}$ 82 und 49% des Kontrollwerts von 2,4 ml/100g x min ab. Unter PEEP 20 unterscheiden sich Überlebende von vorzeitig gestorbenen Tieren signifikant (**) mit 1,9 resp. 0,15 ml/100g x min Muskel-RBF. Der RBF der Tiere, die das Versuchsende erreichten, übersteigt am Versuchsende den Ausgangswert um 47%. Der Abfall von Kontrolle nach PEEP 20 ist auch im Gesamtkollektiv hoch signifikant (***). Das lokale O_2 -Angebot sinkt unter PEEP 10 auf 82% und unter PEEP 20 auf 46% (***), der Kontrolle, am Versuchsende steigt es wieder auf 88% (n = 6).

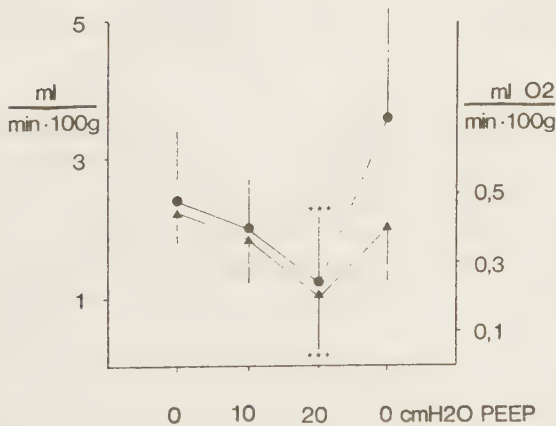


Abbildung 19: RBF (●) und $\dot{V}O_2$ (▲) am M.adductor von 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem vor, während und nach PEEP-Beatmung

Signifikanz (***) : $p < 0,01$ gegen Kontrolle

4.2.11. Leber-PtO₂ (Abb.20)

Das Histogramm vor Ölsäureinjektion ist gut normalverteilt und zeigt ein physiologisches Bild bei niedriger Versorgungslage. Maximum, Mittelwert und Breite sprechen für intakte Mikroregulation und ausreichendes O₂-Angebot, obwohl sich 18,5% der Werte im Bereich der Hypoxie befinden.

In der Kontrollphase bei klinisch manifestem Lungenödem ist das Histogramm linksverschoben und verschmälert, aber normalverteilt. Das Maximum liegt im Hypoxiebereich, der 43,9% der Werte umfaßt. Während die Histogrammform auf eine ungestörte Regulation mit innergeweblicher Zentralisation hindeutet, zeigt die hohe Zahl hypoxischer Werte, daß die Gewebsversorgung wegen des unzureichenden Sauerstoffangebotes nicht gesichert ist (Normal Flow Hypoxia). Der Mittelwertsabfall unter dem sich entwickelnden Lungenödem ist signifikant (**).

Unter PEEP 10 nimmt der Anteil der hypoxischen Werte des Histogramms nur auf 41,3% ab, die Rechtsverschiebung des Maximums und die Verbreiterung nach rechts deuten aber dennoch eine Verbesserung der O₂-Versorgung an. Die innergewebliche Regulation scheint intakt, da das Histogramm weiter normalverteilt ist. Die Zentralisation der Versorgung wird aber nicht aufgehoben.

PEEP 20 verschiebt das Histogramm nach links in Richtung niedriger Sauerstoffdrucke, alle Werte sind jetzt kleiner als 55 mmHg. Bei sehr guter Normalverteilung ist das Maximum (22,5%) jetzt im Hypoxiebereich, der 56,2% der Werte umfaßt. Der statistisch auffällige Mittelwertsabfall (*) gegen Kontrolle ist vor allem durch das Wegfallen höherer Werte bedingt. Die O₂-Versorgung nimmt jetzt auch in den Bereichen ab, die von der mikrozirkulatorischen Regulation unter PEEP 10 bevorzugt durchblutet waren.

Die Leberhistogramme von vorzeitig verstorbenen und überlebenden Tieren zeigten im Gegensatz zu den Muskelhistogrammen keine Unterschiede.

In der Schlußphase ist das Histogramm nicht mehr normalverteilt, 73,9% der gemessenen Werte liegen jetzt im Hypoxiebereich. Der Mittelwert beträgt nur noch 45% der Kontrolle und die Breite 0 - 40 mmHg. Das Bild entspricht dem der Low Flow Hypoxia (Abb.10). Die innergewebliche Regulation ist zusammengebrochen, die O₂-Versorgung der Leber nicht mehr gewährleistet.

4.2.12. Arterieller Leber-RBF und Gesamtdurchblutung aus A.hepatica und V.portae

Der RBF durch die A.hepatica (Abb.21 und Tab.4) fällt unter PEEP auf 67 und 60% der Kontrolle. Nach PEEP übersteigt er den Ausgangswert um 30%. Das arterielle Sauerstoffangebot an der Leber fällt dagegen kontinuierlich (83, 55, 52% der Kontrolle von 3,13 ml/100g x min). Summiert man den Blutfluß beider Gefäße, so ergibt sich unter PEEP 10 eine auf 63% und unter PEEP 20 eine auf 42% reduzierte Gesamtdurchblutung. Aus den jeweiligen Anteilen der A.hepatica läßt sich ablesen, daß die Durchblutung der präportalen Gebiete relativ stärker vermindert wird als die der Leberarterie.

Auch in Gruppe B waren die Durchblutungswerte nach verschiedenen Leberbezirken sehr unterschiedlich und zeigten keinen Zusammenhang mit der Leberanatomie.

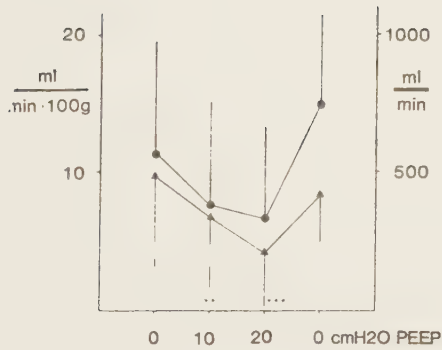


Abbildung 21: Arterieller RBF (●) und Gesamtdurchblutung (▲) der Leber von 10 Hunden mit experimentellem Lungenödem vor, während und nach PEEP-Beatmung
 Signifikanz (**) : $p < 0,05$, (***) : $p < 0,01$ gegen Kontrolle

4.3. Gegenüberstellung A - B

4.3.1. Kontrolle

Vergleicht man die Meßwerte beider Gruppen vor PEEP bzw. Ölsäureinjektion, so läßt sich eine bei den geringen Fallzahlen ausreichende Übereinstimmung feststellen. Die in der Kontrolle beobachteten Unterschiede treten erst nach Injektion von 0,1 ml/kg Ölsäure auf (Tab.5, S.78): Der nach Ödeminduktion gemessene HZV-Abfall ist weitgehend durch den erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand erklärbar. Bei gleichbleibendem mittleren Aortendruck und gleichbleibender Herzfrequenz sinkt das Schlagvolumen deutlich ab. Als Folge des Lungenödems fällt die SaO_2 auf 89,9% , der PaCO_2 steigt von 35 auf 42 mmHg an. Die hieraus resultierende Verschiebung der HbO_2 -Bindungskurve ermöglicht es den Hunden, den Sauerstoffverbrauch des Gesamtkörpers zu halten. Dennoch zeigen sich in den Histogrammen deutliche Gewebshypoxiezeichen, vermutlich auf dem Boden ungenügender arterieller O_2 -Sättigung und erniedrigten RBFs. Die Hunde der Gruppe B haben somit alle Zeichen einer therapiebedürftigen Störung der Lungenfunktion. Daß die Hunde der Gruppe A als gesunde Vergleichsgruppe gelten dürfen, zeigt auch die Übereinstimmung der Meßparameter der Ausgangsphasen beider Gruppen vor PEEP und Ölsäure. In Abb.22 wird dies auch aus den Mittelwerten der Histogramme deutlich. Insgesamt erscheinen die Histogramme der Tiere mit experimentellem Lungenödem in der Kontrollphase am Skelettmuskel und an der Leber deutlich gegenüber Gruppe A linksverschoben und schmaler, die Form zeigt das Bild der Normal Flow Hypoxia. Dies läßt sich direkt aus der verminderten Sauerstoffanlieferung erklären, wobei der RBF am Muskel geringfügig mehr reduziert ist, als es die systemische HZV-Verminderung erwarten läßt. Der erniedrigte RBF der Leber ist ebenfalls dem HZV-Abfall zuzuschreiben, da ein Stau in der V. hepatica bei unverändertem CVP und Pleuradruck nicht anzunehmen ist. Eine Verschiebung des prozentualen Anteils der beiden Lebergefäße

an der Gesamtdurchblutung der Leber hat noch nicht stattgefunden, wie der in Gruppe A und B gleiche Perfusionsanteil der A.hepatica von 21% zeigt.

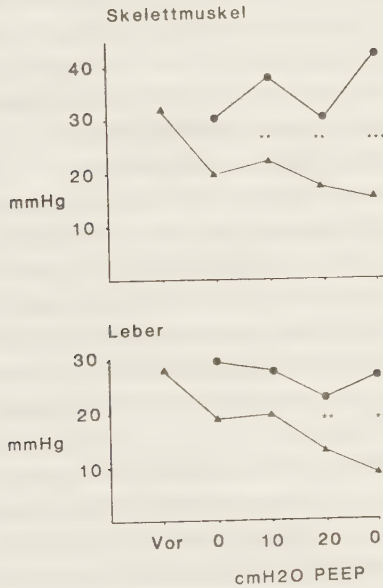


Abbildung 22: Mittelwerte der Summenhistogramme von Gruppe A : Gesunde Hunde (●) und Gruppe B : Hunde mit experimentellem Lungenödem (▲) unter PEEP-Beatmung
Signifikanz (*) : $p < 0.1$, (**) : $p < 0.05$, (***) : $p < 0.01$ zwischen korrespondierenden Werten beider Gruppen

4.3.2. PEEP 10

Unter PEEP 10 fällt das HZV in beiden Gruppen signifikant auf jeweils 78% der Kontrolle, wobei die niedrigeren Absolutwerte in Gruppe B durch den erhöhten Lungengefäßwiderstand erklärt werden können. Die relative Wirkung von PEEP auf das Herz ist also in beiden Gruppen gleich. Dennoch fällt unter dem Lungenödem der Muskel-RBF stärker ab, was Ausdruck einer beginnenden Kreislaufzentralisation ist. Hierfür sprechen auch der kleinere systemische O_2 -Transport und die hohe O_2 -Extraktionsrate des Herzens. Die Sauerstoffanlieferung zum Muskel verringert sich in Gruppe B nicht parallel zum RBF. Dieser Befund korreliert mit der verbesserten Oxygenation unter PEEP in der Lunge.

Im Gegensatz zu diesen Befunden zeigen die Muskelhistogramme in beiden Gruppen eine Verbesserung der Versorgung mit Abnahme der hypoxischen Werte. Die Mikrozirkulation ist also in der Lage, trotz vermindertem Angebot die Versorgung aufrecht zu erhalten. Dies zeigt sich besonders bei den Tieren mit experimentellem Lungenödem: Das trotz HZV-Verminderung rechtsverschobene Histogramm weist auf den Nutzen der durch PEEP-Beatmung verbesserten Oxygenation hin.

Auch an der Leber kann die Mikrozirkulation den Abfall der O_2 -Anlieferung recht gut kompensieren. Der durch den erhöhten intrathorakalen Druck erhöhte CVP verlangsamt vermutlich die Strömungsgeschwindigkeit, so daß die Leber ihre O_2 -Extraktion ausreichend erhöhen kann, um ihren Bedarf zu decken (83).

Der Zufluß aus der V. portae ist in beiden Gruppen stärker gedrosselt als der arterielle.

Die bei gesunden Hunden beobachtete Verbesserung der Gewebsoxygenation von Leber und Skelettmuskel unter Beatmung mit PEEP 10 läßt sich trotz niedrigerer Absolutwerte auch bei Hunden mit experimentellem Lungenödem beobachten. PEEP 10 kann die weitere Progredienz der Auswirkungen des Lungenödems in der Peripherie trotz weiterwirkender Ödemursache verhindern.

4.3.3. PEEP 20

Unter PEEP 20 fallen die Herzzeitvolumina beider Gruppen weiter parallel ab. Dies führt in der Lungenödemgruppe wegen der niedrigeren Absolutwerte zu einer massiven Kreislaufzentralisation, die sich vor allem in den vom Skelettmuskel erhobenen Parametern zeigt: Die Gruppen unterscheiden sich signifikant in Histogrammmittelwert, RBF und $\dot{V}O_2$ (**). Mittelt man diese Parameter in Gruppe B getrennt für die sechs Tiere, die bis Versuchsende überlebten, so ergeben sich bei ihnen gleiche Werte wie bei den gesunden Hunden der Gruppe A. Bei den vier anderen Tieren der Gruppe B führt jedoch die Kombination der Noxen Ölsäure und PEEP 20 zum exitus letalis. Dieser dürfte hauptsächlich Folge des Sauerstoffmangels durch überschießende Kreislaufzentralisation sein, die sich im Muskelhistogramm in Minimal Flow Hypoxia Form und in stark eingeschränkter Durchblutung auch des Splanchnikus-Gebietes zeigt, denn die systemischen Parameter der O_2 -Versorgung sind in Gruppe B durchwegs besser als in Gruppe A.

Trotz Normalität der systemischen Werte zeigt auch das Leberhistogramm der Ödementiere ausgedehnte Anoxiebereiche. Die Gesamtdurchblutung der Leber nimmt bei diesen Tieren signifikant (**) stärker ab, die bei gesunden Hunden beobachtete stärkere Drosselung der A.hepatica-Durchblutung findet nicht statt, was ebenfalls auf ein Versagen der Autoregulation schließen läßt.

Es läßt sich folgern, daß die Minderversorgung der Leber nicht allein PEEP-, sondern auch lungenödembedingt ist. PEEP-Therapie mit 20 cm H_2O bringt hier keinen Gewinn. In der Lungenödemgruppe sind an der ² Leber keine Unterschiede zwischen Tieren, die das Versuchsende erreichten und vorzeitig verstorbenen Hunden feststellbar. Im Akutversuch dürfte die Schädigung der Leber durch den Stau der V.hepatica, den der erhöhte intrathorakale Druck hervorruft, als Noxe überwiegen; eine mögliche Schutzfunktion der mikrozirkulatorischen Regulation kann dann nicht mehr zum Tragen kommen.

4.3.4. Nachkontrolle

In der Nachkontrolle zeigt die Erholung der gesunden Tiere in fast allen Parametern , daß durch die Versuchsanordnung per se keine Schädigung der Tiere erfolgt. Die Ergebnisse der Ödemgruppe dagegen erweisen, daß das ölsäureinduzierte Lungenödem ohne Therapie zum Tode führt. Die Herzleistung erreichte zwar erstaunlicherweise nahezu wieder die Ausgangswerte, die Lunge kann aber keine ausreichende Menge Sauerstoff aufnehmen , so daß die Parameter der O_2 -Versorgung keine Besserung erfahren. Die Hunde mit experimentellem Lungenödem haben am Versuchsende trotz der PCO_2 -kontrollierten Beatmung extreme metabolische Azidosen, während die gesunden Tiere rasch die bereits vorher kompensierte Azidose überwinden können.

4.4. Fortlaufende PtO_2 -Messungen

Während wichtiger Schritte im Versuchsablauf wurden die Veränderungen der PtO_2 -Werte kontinuierlich aufgezeichnet. Im Gegensatz zu Histogrammen sind aus solchen Aufzeichnungen nur qualitative Aussagen möglich (s.3.1.). Es ergaben sich folgende charakteristische Verläufe, die in den Abbildungen schematisch wiedergegeben werden.

4.4.1. Ölsäureinjektion (Abb.23)

Nach einer 40 - 120 Sekunden dauernden Latenzzeit registriert die PtO_2 -Elektrode Veränderungen aus dem Steady State im Sinne einer Aktivierung mikrozirkulatorischer Regulationsmechanismen. Die absoluten PO_2 -Werte fallen dabei nur geringfügig ab. Die Ölsäureinjektion entspricht einer Fettembolie, die zu einem pulmonalen Gefäßspasmus führt. Sowohl eine vorübergehende Störung des Ventilations-Perfusions-Gleichgewichts mit erhöhter Kurzschlußdurchblutung als auch eine passagere Herzinsuffizienz könnten dann den beobachteten PtO_2 -Abfall auslösen. In der Literatur (2, 13, 28) ist keine direkte Kapillarschädigung der Organe des großen Kreislaufs durch die Ölsäure bekannt, über eine eventuelle Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus der geschädigten Mikrostrombahn der Lunge kann mit unseren Befunden nur spekuliert werden. Klinisch sichtbar wird das Lungenödem frühestens nach 30 min, wobei ein langsames Absinken der PtO_2 -Werte als Folge der gestörten pulmonalen Oxygenation des Blutes stets ein Frühzeichen ist.

4.4.2. MS-Injektion (Abb.24)

Etwa bei der Hälfte der MS-Injektionen tritt unabhängig vom jeweiligen Isotop ein Knick der PtO_2 -Verläufe auf. Als Ursache kann an einen Spasmus der präkapillären Sphinkter nach Verstopfung einiger Kapillaren gedacht werden mit nachfolgender Öffnung anderer, was zu einem veränderten O_2 -Druckfeld führt.

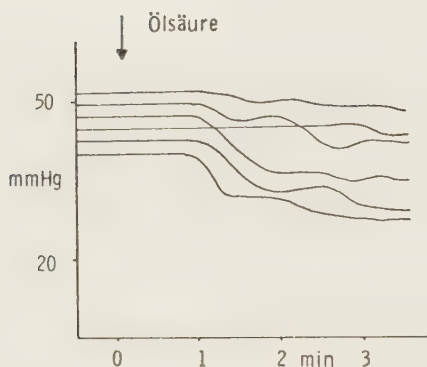


Abbildung 23: Nach typischen Originalbildern schematisierter Verlauf des PtO_2 am M.sartorius des Hundes bei Injektion von 0,1 ml/kg Ölsäure

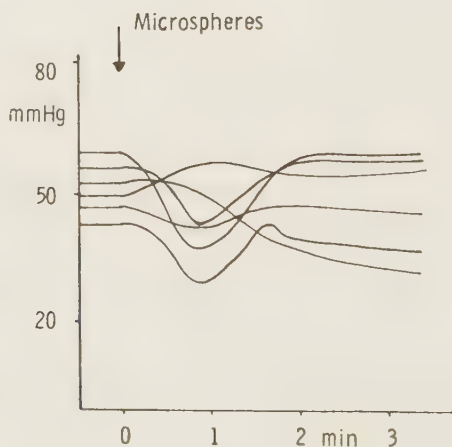


Abbildung 24 : Schematisches Verhalten des PtO_2 am M.sartorius des Hundes unter Injektion von 3×10^6 MS in den linken Vorhof

In den übrigen Fällen sieht man nur geringfügige Schwankungen, die von der spontanen Vasomotion (Rhythmen der PO_2 -Verläufe nach KUNZE, 52) schwer zu trennen sind. In seltenen Fällen tritt ein Abfall aller Werte bis zur völligen Anoxie auf, der an einen anhaltenden Spasmus der das Meßgebiet versorgenden Arteriole denken läßt.

Der rechts in Abb.24 weiter abfallende Kurvenverlauf entspricht dem Verlust an Blutvolumen durch Abnahme der Referenzproben (s.2.3.1.) und ist nach Ersatz des Volumens durch speziesgleiches Blut reversibel.

4.4.3. PEEP-Veränderung (Abb.25)

Die mit der PO_2 -Elektrode erfaßten Reaktionen auf das Verstellen des PEEP-Ventils sind sehr unterschiedlich. Bei Erhöhung zeigen sich am Anfang verbesserte, gleichbleibende oder verschlechterte PO_2 -Werte. Erst nach einigen Minuten treten die in den Histogrammen erfaßten Veränderungen ein. Die abgebildete Reaktion beim Übergang von PEEP 10 auf PEEP 20 tritt häufiger ein, es läßt sich jedoch keine PEEP-spezifische Verlaufsform eruieren, zumal jede PEEP-Änderung den Blutdruck, das HZV und die Oxygenation in der Lunge individuell beeinflußt und in unserem Versuchsprotokoll regelmäßig von einer Volumenzufuhr begleitet war.

4.4.4. $FiO_2 = 1$ (Abb.26)

Abb.26 stellt die beobachtbaren Veränderungen theoretisch dar. In einem Versuch können alle Kombinationen der drei Grundtypen auftreten. In der Regel reagieren niedere Werte prompt und mit erheblicher Zunahme, mittlere Werte erhöhen sich weniger und primär hohe fallen manchmal sogar ab. Das Verhalten scheint von der individuellen Ausgangslage und Reaktionsbereitschaft der mikrozirkulatorischen Regler abzuhängen (63).

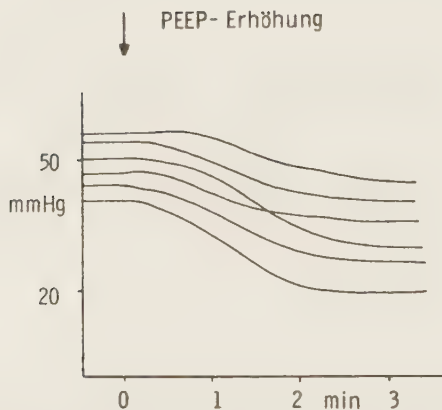


Abbildung 25: Schematisierter Verlauf des PtO_2 am M.sartorius bei Erhöhung des PEEP von 10 auf 20 cmH_2O

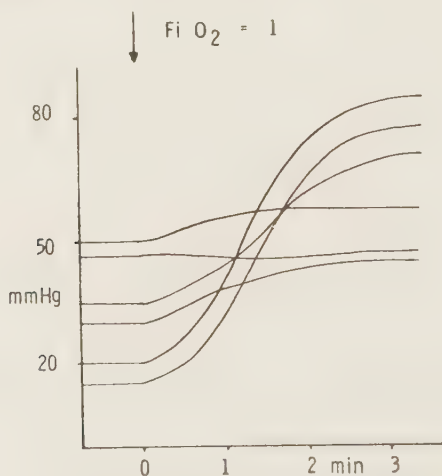


Abbildung 26: PtO_2 des M.sartorius bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auf 100% (schematisch)

5. Diskussion

5.1. Methodik

5.1.1. Modell

Der Hund gilt allgemein als gut geeignetes Tiermodell für Untersuchungen an Lunge, Herz und Kreislauf (z.B. 4, 68). Hunde bieten relativ einfache chirurgische Zugangsmöglichkeiten und ähneln in ihrer Kreislaufphysiologie dem Menschen. So umfangreiche Kanülierungen, wie sie bei unserer Fragestellung auch in pathophysiologischer Richtung notwendig sind, sind am Patienten zur Therapiekontrolle und Medikation nur selten erforderlich und damit ethisch nicht zu rechtfertigen.

Versuche am gesunden Organismus schalten zudem die Einflüsse aus, die die sehr unterschiedlichen zur Lungenfunktionsstörung und damit zur PEEP-Indikation führenden Grundkrankheiten auf die verschiedenen Organsysteme ausüben.

Das Ölsäureinduzierte Lungenödem als Modell der ARI wurde in mehreren Untersuchungen mit ähnlicher Zielsetzung angewandt.

HAMMON et al.(28) geben bei Pavianen 0,06 ml/kg, CASSIDY et al.(13) bei Hunden 0,6 ml/kg und JOHNSON et al.(40) ebenfalls am Hund 0,04 ml/kg Ölsäure. In eigenen Vorversuchen erwies sich eine Dosis von 0,1 ml/kg ausreichend zur reproduzierbaren Auslösung eines klinisch manifesten Ödems innerhalb 30 - 60 min.

PAVLIN et al.(71) postulieren dabei einen Wirkungsmechanismus, der dem einer Fettembolie sehr ähnlich ist. Die einmal gesetzte Embolie verläuft langsam progredient, wie auch der Verlauf unserer Versuche nach Absetzen der PEEP-Beatmung erweist.

Tabelle 5: Kardiorespiratorische Parameter von 10 Hunden vor und etwa 60 min nach Ölsäureinjektion.

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD)

		vor	nach Ölsäure	
Resistance	cm H ₂ O/l/sec	6,7	13,6	***
	SD	1,5	3,0	
$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$	%	27,3	40,8	*
	SD	6,0	10,3	
Lungengefäßwiderstand		216	373	*
dyn x sec x cm-5	SD	84	170	
PaO ₂	mmHg	106	74	**
	SD	43	18	
PaCO ₂	mmHg	34,8	42,1	**
	SD	4,0	7,0	
pH		7,40	7,31	***
	SD	0,08	0,06	
$\dot{V}O_2$	ml/min	700	425	***
	SD	177	83	
O ₂ -X-Ratio	%	16,2	27,3	*
	SD	6,3	7,6	

Signifikanz der Unterschiede :

* $p < 0,01$

** $p < 0,005$

*** $p < 0,001$

Der Vergleich der erfaßten kardiorespiratorischen Parameter in Gruppe B vor und nach Ölsäureinjektion (Tab.5) zeigt, daß sich alle Parameter in der Richtung ändern, wie sie auch klinisch bei Entwicklung einer ARI beobachtbar sind mit Zunahme von Atemwegswiderstand, $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ und Lungengefäßwiderstand und Abnahme vornehmlich des PaO_2 und des Sauerstofftransports.

Die von uns gewählte Anästhesie mit Pentobarbital und Succinylcholin in Verbindung mit $\text{N}_2\text{O} - \text{O}_2$ Atemgasgemisch wurde am Hund bereits mehrfach geprüft. ²UZAWA et al.(96) beatmeten derart anästhesierte Tiere mit und ohne PEEP und stellten über 8 Stunden konstante Herz- und Kreislaufverhältnisse fest. Auch bei CASSIDY et al.(13) und in unseren Versuchen zeigt die Erholung der nicht ödemgeschädigten Tiere nach PEEP, daß die Versuchsanordnung und chirurgische Vorbereitung per se die Tiere wenig beeinträchtigt. Die von uns gewählte prophylaktische Volumensubstitution mit Dextran 60 entspricht dem üblichen Vorgehen in der Klinik, wo der Anästhesist bei PEEP-Beatmung jede Form der Hypovolämie zu vermeiden sucht. Zudem führt die Hämodilution mit Dextran 60 bei der Untersuchung von Effekten, die die Gewebsversorgung negativ beeinträchtigen, wegen folgender Überlegung eher zu einer Sicherung der Ergebnisse: Die Hämodilution mit Dextran 60 verbessert nach MESSMER et al.(69) die periphere Zirkulation. SUNDER-PLOSSMANN et al.(91) nennen einen systemischen Hämatokrit von 30%, den sie durch isovolämische Hämodilution mit Dextran 60 erzeugen, aus Gründen der Blutrheologie für die O_2 -Versorgung optimal.

Der wesentliche Akzent der vorliegenden Arbeit liegt auf der Erfassung pathophysiologischer Veränderungen im Bereich der Endstrombahn. Die Bedeutung der Mikrozirkulation der Gewebe als der Effektorstrecke allen zirkulatorischen Geschehens wird seit Jahren von sehr vielen Autoren hervorgehoben (Übersicht bei 82). H.SCHMID-SCHÖNBEIN (82) führt dies auf die wachsende Erkenntnis

zurück, daß "eine große Reihe von akuten und chronischen Krankheitsbildern durch Störungen dieses Kreislaufabschnittes verursacht oder zumindest determiniert ist". Dies gilt vor allem auch für die verschiedenen Formen des zirkulatorischen Schocks (88).

Da zudem MANNY u.Mitarb.(68) in jüngster Zeit die Folgen der PEEP-Beatmung mit einem hämorrhagischen Schock verglichen haben, erschien eine Untersuchung der Mikrozirkulationsveränderungen angezeigt.

Als Meßorte zur Erfassung der mikrozirkulatorischen Gewebsversorgung wurden der M.sartorius und die Leber ausgewählt.

Der M.sartorius des Hundes zeichnet sich durch leichte Zugänglichkeit und Präparierbarkeit der Oberfläche aus, so daß eine Messung unter nahezu physiologischen Bedingungen möglich ist. Bedenkt man, daß die Skelettmuskulatur bis zu 50% zum Körpergewicht beiträgt, so läßt sich leicht vorstellen, daß alle Veränderungen, die dort erfaßbar sind, auch im Gesamtorganismus Wirkungen entfalten müssen (61). BERAN et al.(7) fanden z.B. eine gute Korrelation der Muskel- PO_2 - mit Cortex- PO_2 -Werten, die sie bei PEEP-beatmeten Kaninchen mit monopolaren O_2 -Elektroden maßen. Die Leber wurde als Repräsentant der Geschehnisse im Splanchnikusgebiet gewählt. Die Messung der Sauerstoffversorgung und Durchblutung als Indikatoren der Leberfunktion hat außerdem prognostische Bedeutung, da ein Absinken der Entgiftungskapazität direkt das Leben des Organismus bedroht.

5.1.2. Meßverfahren

Bei der Auswahl der in der Arbeit verwendeten Meßverfahren wurde besonderer Wert auf die Erfassung aller in der klinischen Intensivtherapie verwendeten Parameter gelegt. Für die Überwachung einer PEEP-Beatmung werden in der Literatur vorgeschlagen:

- 1 Arterielle und venöse Blutgase und HZV (4,100)
- 2 Reduktion des RL-Shunts auf unter 15%, was einem Quotienten $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 300$ entspricht, dazu Blutgase und HZV (20)
- 3 Einbeziehung des PCWP als Referenzgröße des linken Vorhofdrucks (64)
- 4 CvO_2 , der als Resultante von CaO_2 , $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ und HZV aufgefaßt wird (34)
- 5 $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ und $\dot{\text{Q}}\text{O}_2$ (64,74)

Alle diese Parameter stellen jedoch Ganzkörperwerte dar. Für die Intensivüberwachung schwerkranker Patienten reichen arterielle und venöse Drucke und Blutgase, HZV und PCWP in der Regel aus, da sie über die Kreislauffunktion und damit die Versorgung der lebenswichtigen Organe genügend Aussagen zulassen. Die Verwendung anderer Parameter ist zudem durch den Meßaufwand limitiert. Um die Zuverlässigkeit der üblicherweise erfaßten Größen besser einschätzen zu können, sollten jedoch in dieser Arbeit der klinischen Grundlagenforschung exakte Daten auch über die regionale Durchblutung, das periphere O_2 -Angebot und deren Relation zu zentralhämodynamischen Veränderungen erhoben werden.

LÜBBERS (57,58) nennt z.B. den PvO_2 nur einen Mittelwert, der, selbst wenn er direkt hinter einem Organ gemessen werde, sicher höher liege als der PtO_2 vieler Gewebsbezirke. Weder die in Gegenstromkapillaren möglichen O_2 -Diffusionsshunts (43) noch der in unterschiedlich langen Kapillaren differierende endkapilläre PO_2 sind nämlich dem PvO_2 zu entnehmen. Noch weniger sagt der PaO_2 über lokalen Sauerstoffmangel aus, da in diesen Wert weder die Sauerstoffaufnahme der Gewebe noch mikrozirkulatorische Regula-

tionsvorgänge wie z.B. die Eröffnung von nicht nutritiven Durchgangskanälen (103) eingehen.

Messungen mit O_2 -sensiblen Elektroden zeigten zudem, daß ein höherer PaO_2 durch höhere FiO_2 oft nicht nur keine Besserung, sondern sogar eine Verminderung der Gewebssauerstoffversorgung zur Folge hat (84).

Nur streng lokale PO_2 -Messungen können Gewebshypoxien verifizieren (57).

Der Anforderung an ein pathophysiologisches Experiment, Ereignisse am Ort des Geschehens möglichst quantitativ zu erfassen, wurde mittels regionaler Durchblutungsmessung mit der MS-Methode und der Bestimmung des Gewebsoberflächensauerstoffdrucks Rechnung getragen.

Die MS-Methode ist ein Indikatorverdünnungsverfahren, das eine absolut synchrone Messung des HZV und seiner Verteilung erlaubt. Bei Verwendung von Partikeln mit 15 μm Durchmesser gibt die Methode sicheren Aufschluß über die Durchblutung der vornehmlich nutritiven Gefäße mit Durchmessern unter 12 μm , in denen die MS meist irreversibel steckenbleiben (31).

Eine denkbare Fehlerquelle, die Rezirkulation von MS bei Durchblutung von AVA-Shunts mit größeren Durchmessern, fällt nicht ins Gewicht, da die Lunge nahezu 100% aller pulmonalarteriellen 15 μm MS extrahiert (31).

Schwerwiegender wäre eine Beeinflussung der kardialen oder zirkulatorischen Funktion durch das Meßverfahren selbst (10). Wir beobachteten in wenigen Einzelfällen ein leichtes Absinken des Blutdrucks mit Anstieg von LAP und PAP kurz nach Ende der MS-Injektion, was wir als kurzdauernde Beeinträchtigung der Myokardfunktion des linken Herzens werteten. Manchmal fiel auch der kontinuierlich registrierte PtO_2 kurzfristig ab (Abb.24), wohl zu deuten als Embolisierung einzelner Gefäße unter der MDO-Elektrode.

Beide Reaktionen erschienen zeitlich als Folge der Embolisation

durch die MS, wobei auch am Herzen an eine vorübergehende Oxygenationsstörung zu denken ist, haben jedoch keinen Einfluß auf die schon vorher abgeschlossene Verteilung des Indikators.

Die Genauigkeit der Methode wurde von vielen Autoren durch Vergleich mit verschiedenen Methoden der Durchblutungsmessung bestätigt (Übersicht bei 31).

Für die ausreichende Versorgung der Zelle mit Sauerstoff, die das letztliche Ziel jeder Beatmungstherapie darstellt, ist jedoch neben der arteriellen Sauerstoffanlieferung die Verteilung des Blutflusses im Gewebe entscheidend (47).

Als derzeit beste Methode zur Erfassung der lokalen O_2 -Versorgungsverteilung und damit von mikrozirkulatorischen Regulationsvorgängen gilt die Messung des PtO_2 mit Mehrdrahtoberflächen-elektroden nach KESSLER und GRUNEWALD (43). Hauptvorteil dieses Verfahrens ist die ungestörte Erfassung von in-vivo Vorgängen.

Auf die Reaktionsfähigkeit der Mikrozirkulation unter der MDO und damit zugleich auf die Validität der Messungen kann aus der prompten Reaktion der Meßsignale auf Veränderungen in der Makrohämodynamik geschlossen werden, wozu in diesen Versuchen vor allem die fortlaufenden PtO_2 -Messungen dienten. Auch das Auftreten reaktiver Hyperämien kann als Kriterium für eine reaktionsfähige Mikrozirkulation verwendet werden (16).

Entscheidende Bedeutung für die Beurteilung von PtO_2 -Messungen kommt der Auswertung in Histogrammform zu (56).

5.1.3. Das PO_2 -Histogramm

Der O_2 -Transport im Gewebe findet durch Diffusion vom unregelmäßig angelegten Kapillarnetz zu den Zellen statt, die innerhalb eines Organs unterschiedliche Aufgaben und damit unterschiedliche Zellatmungsgrößen haben. Als Ausdruck davon ist der PtO_2 keine einheitliche Größe, sondern variiert in weiten Grenzen. Einzelwerte sagen über die Gesamtsituation nichts aus (56).

Eine repräsentative Aussage wird erst durch größere Meßwertezahlen aus verschiedenen benachbarten Gewebsbezirken möglich. Eine wichtige Voraussetzung für die Zusammenfassung dieser Meßwerte zu einer gültigen Aussage ist die Konstanz der Versuchsbedingungen während der Aufnahme des Wertespektrums. In unseren Versuchen wurde daher eine mindestens 20 minütige Stabilisationsphase vor der Messung eingehalten und während der etwa 10 Minuten dauernden Messung besonders auf Konstanz von Herzfrequenz, Blutdruck, Narkotikazufuhr und Beatmung geachtet.

Zur Darstellung von Verteilungen größerer Meßwertezahlen eignen sich Häufigkeitsdiagramme. Ein Problem ist nach wie vor die statistische Behandlung solcher Histogramme. Mathematische Parameter des Histogramms sind Mittelwert, Standardabweichung (Breite), Schiefe (skewness) und Steilheit (kurtosis). LUND (62) testete mit dem KOLMOGOROFF-SMIRNOW Test in einem von ihm entwickelten Verfahren Histogramme unabhängig vom Mittelwert gegeneinander. In dieses Verfahren gehen Standardabweichung, skewness und kurtosis ein. Die hierfür erforderlichen, sehr umfangreichen Rechenprogramme und das von LUND entwickelte Meßwertaufnahmeverfahren standen uns leider nicht zur Verfügung. Wir griffen daher auf die in 3.1 aufgeführten Kriterien zurück, die von vielen Autoren angewendet werden (23,48,52,54,55,58,69). Dabei gehen, wenn auch nicht streng mathematisch, Mittelwert, Standardabweichung, Schiefe und Steilheit (Homogenität) ein. Zusätzlich wird die Normalität der Verteilung geprüft (Gauß'sche Normalverteilung bedeutet skewness = 0).

Besonderer Diskussion bedarf die Bildung von Summenhistogrammen. Die Summenbildung, mathematisch einer Mittelung entsprechend, macht allgemein Aussagen von der Einzelbeobachtung unabhängiger und damit relevanter. Veränderungen im Versuchsverlauf, die sich trotz Mittelung noch deutlich erkennen lassen, erhalten so höhere

Signifikanz. Der Mittelwert der Summenhistogramme ist zudem eher quantitativ als die Mittelwerte der Einzelhistogramme und erlaubt eine grobe statistische Behandlung.

Im Summenhistogramm gehen jedoch Informationen verloren, die durch genaue Beurteilung der Einzelhistogramme bei der Summenbildung erhoben werden müssen. Dazu zählt vor allem die Histogrammform als Ausdruck wirksamer oder insuffizienter Gewebsautoregulation. Wir testeten deshalb alle Einzelhistogramme auf Normalität der Verteilung. Auch ein Zerfallen des Versuchskollektivs in Untergruppen mit verschiedenem Verhalten, wie wir es in der Lungenödemgruppe unter PEEP 20 beobachtet haben, würde im Summenhistogramm zu einer fehlerhaften Schlußfolgerung führen.

Ein physiologisches Histogramm hat, wie auch unsere Einzelhistogramme zeigen, nahezu Gauß'sche Normalverteilung. KESSLER et al.(49) nennen diese Tatsache wenig überraschend, wenn man bedenkt, daß das PO_2 -Histogramm eine Überlagerung harmonisch geregelter Größen darstellt.

Im Einzelnen gehen in ein PO_2 -Histogramm ein (nach 57):

- 1) Gewebsatmung
- 2) Bedingungen der O_2 -Diffusion im Gewebe
- 3) PO_2 an der Kapillärwand
- 4) Abstand Elektrode - Kapillärwand

ad 1 : Die Zellatmung ist eine in weiten PO_2 -Bereichen vom Gewebssauerstoffdruck unabhängige Größe, da die Atmungsfermente der Mitochondrien bis hinab zu einem Zell- PO_2 von unter 1 mmHg O_2 -gesättigt sind (41). STARLINGER und LÜBBERS (90) geben den Druck, bei dem die Mitochondrien in einer Zellsuspension zu 90% gesättigt sind, sogar mit 0,05 mmHg an. Die Häufigkeitsverteilung dieser Größe zeichnet sich also durch geringe Breite und ein hohes Maximum aus, im Bereich physiologischer Sauerstoffdrucke entspricht sie sicher einer GAUSS'schen Verteilung.

ad 2 : Unter Bedingungen der O_2 -Diffusion im Gewebe sind Diffusionshindernisse oder -erleichterungen zu verstehen, wie sie Verteilung unterschiedlicher Zelltypen mit unterschiedlichem Myoglobin- und Zytochromgehalt und Sauerstoffverbrauch, regenerierende Gewebsanteile, und Verteilung und Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit darstellen. Von einer zufälligen Verteilung dieser Größen im physiologischen Gewebe kann ausgegangen werden.

ad 3 : Der PO_2 an bestimmten Stellen der Kapillarwand fällt nach dem KROGH-ERLANG'schen Modell im Kapillarverlauf entsprechend der $Hb-O_2$ -Bindungskurve ab (58). In Kombination mit zufällig verteilten Kapillarlängen (94) führt dieser PO_2 -Gradient zum Bild einer Normalverteilung der PO_2 -Werte.

ad 4 : Dieser Punkt ist wesentlich durch das Kapillarmuster beeinflusst, da die Lage der einzelnen MDO-Meßpunkte sicher zufällig ist. SUWA und TAKAHASHI (94) beschrieben die Normalverteilung von Sinusoidlängen in der Leber. Diese Längenverteilung führt zu einer gleichartigen Verteilung des Sinusoidblutflusses (48).

Am Skelettmuskel beobachteten FRONEK und ZWEIFACH (19), daß die Kapillaren parallel und in definierten Zahlenverhältnissen die Muskelfasern begleiten. Auch die in diesen Faktor eingehenden Größen scheinen also im physiologischen Fall normalverteilt zu sein.

KESSLER et al. (44) finden beim Vergleich kumulativ aufgetragener PO_2 -Histogramme mit der $Hb-O_2$ -Bindungskurve eine weitgehende Determination der O_2 -Verteilung durch die Abgabecharakteristik des Hämoglobins. Diese Beobachtung erklärt die von vielen Autoren beschriebene leicht linksschiefe Form der Histogramme: Bei PO_2 -Werten unter dem Gewebsmittelwert wird vom Hb relativ mehr Sauerstoff abgegeben, was dazu führt, daß größere Gewebsanteile von Kapillarabschnitten mit niedrigerem PO_2 versorgt werden.

Der absolute PO_2 an einer bestimmten Stelle der Kapillarwand hängt zudem von der Fließgeschwindigkeit und natürlich von PaO_2 und SO_2 ab. Beide Größen beeinflussen aber per se nicht die Histogrammform, sondern die Lage der Verteilungskurve. Erst die Reaktionen der Mikrozirkulation auf die veränderte O_2 -Anlieferung und Durchblutung führen auch zu Formänderungen. Bleibt die Regulation intakt, d.h. wird sie weder überfordert noch durch Sauerstoff- oder Substratmangel oder toxische Metabolite geschädigt, so behält das Histogramm seine Normalform bei.

Dies kann in einem weiten Bereich von O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf beobachtet werden und deutet auf ein beachtliches Potential der Gewebsautoregulation hin, durch Optimierung der Mikroperfusion die O_2 -Versorgung der Zellen zu sichern. Als Mechanismus wird hierbei eine im Einzelnen noch nicht analysierte Kombination von arteriolen Durchmesserveränderungen und rheologischen Faktoren angenommen (38,48,58,82).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Messung des Oberflächen- PO_2 mit der MDO-Elektrode zuverlässige Aussagen über die Homogenität der Gewebsversorgung und über die Reaktionsfähigkeit der mikrozirkulatorischen Regulationsmechanismen ermöglicht. Obwohl die Methode nur als teilquantitativ angesehen werden kann, sind auch Veränderungen der Versorgungslage verifizierbar, besonders, wenn die Meßwerte in Histogrammform dargestellt werden. Der Schluß vom Oberflächen- PO_2 auf die Sauerstoffdruckverteilung im Gesamtorgan ist allerdings nur für homogene Gewebe wie Skelettmuskel, Leber, Milz und Pankreas zulässig.

Die Methode ist nicht in der Lage, einzelne Absolutwerte des O_2 -Drucks oder mitochondriale Anoxie zu erfassen. Aussagen auf mikroskopischer Ebene, etwa über die Art der Gewebsautoregulation, die Zahl perfundierter Kapillaren oder deren Abstände, sind ebenfalls nicht möglich.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Gesunde Hunde

In der Gruppe A wurden sechs gesunde Hunde mit PEEP beatmet. Die in der Kontrollphase erhobenen Befunde dürfen als Normalwerte betrachtet werden. Dies wird auch durch die Kontrollhistogramme beider Gruppen vor PEEP und Ölsäure gerechtfertigt (Abb.27): Das an der Leber aufgenommene liegt exakt in dem in der Literatur angegebenen Normbereich, das vom Skelettmuskel an dessen unterer Grenze (48,52,59). Als Ursache für die Abweichung des Muskel- PO_2 vermuten MESSMER et al.(69) die langdauernde chirurgische Versuchsvorbereitung unter Narkose. Diese initiale Veränderung beeinträchtigt jedoch nicht die Reaktionsfähigkeit der Tiere auf die sich ändernden Versuchsbedingungen.

Am gesunden Tier kann die Beatmung mit PEEP ihren Hauptnutzen, eine Verbesserung der Oxygenation in der Lunge, nicht bewirken, da die Sauerstofftransportkapazität des arteriellen Bluts in der Kontrollphase schon zu 98,7% gesättigt ist. Der Versuch am gesunden Tier läßt also nur Aussagen über negative Auswirkungen und deren Kompensation durch den Organismus zu.

Die von uns beobachtete zur PEEP-Höhe proportionale HZV-Abnahme entspricht den Literaturangaben (z.B.7,54), wobei CASSIDY et al.(13) am gleichen Modell auch größenordnungsmäßig im gleichen Bereich liegen. Bei ihren Hunden reduzierte PEEP 10 das HZV ebenfalls um ein Viertel, PEEP 15 um ein Drittel des Ausgangswerts, der unter assistierter Beatmung ohne PEEP erhoben wurde.

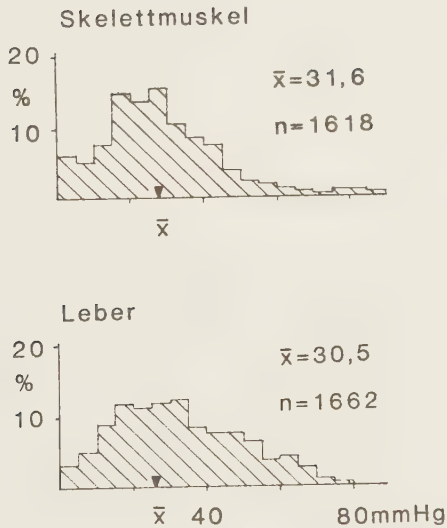


Abbildung 27: PO_2 -Histogramme vom M.sartorius und der Leber von 16 gesunden Hunden, aufgenommen vor PEEP-Beatmung und Ölsäureinjektion in beiden Versuchsgruppen. Beide Verteilungen liegen im Normalbereich (23,48,52,69)

Zur Genese dieser HZV-Depression kann mit den Befunden der vorliegenden Arbeit nicht Stellung genommen werden. Diskutiert werden in der Literatur eine Verminderung des venösen Rückstroms durch den erhöhten intrathorakalen Druck (4,35,64,97), der erhöhte Lungengefäßwiderstand (78), eine myocardiale Minderperfusion (68), eine Aktivierung des Vagus durch die Lungendehnung (13) und negativ inotrope Substanzen aus der Lunge (25,54,66,67). Mit letzteren vereinbar sind vorläufige Ergebnisse einer Studie, die im Rahmen unserer Versuchsreihe über Prostaglandin- und Thromboxanfreisetzung unternommen wurde (W.OETTINGER, persönliche Mitteilung).

Das Herzzeitvolumen vermindert sich unter PEEP-Beatmung, womit auch der Sauerstofftransport ($\dot{V}O_2$) abnimmt. Zugleich verringert die Hämodilution die O_2 -Transportkapazität und verstärkt damit diese Nebenwirkung. Dennoch können die Tiere die Sauerstoffaufnahme ($\dot{Q}O_2$) im gesamten Versuchsablauf etwa konstant halten, weil die Gewebe proportional mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren.

Als Mechanismus kommen folgende Reaktionen in Betracht:

ROSSOFF et al. (78) zeigten, daß bei PO_2 -Werten über 60 mmHg eine Rechtsverschiebung der $Hb-O_2$ -Bindungskurve zu höheren venösen Sauerstoffdrücken und damit verbesserten O_2 -Aufnahmebedingungen im Gewebe führt, ohne daß die Sauerstoffaufnahme in der Lunge beeinträchtigt würde, da der alveoläre Sauerstoffpartialdruck mit etwa 100 mmHg sicher im Sättigungsbereich der $Hb-O_2$ -Bindungskurve liegt.

Auslöser für diese Rechtsverschiebung könnte in unseren Versuchen das unter PEEP von 7,39 auf 7,37 und 7,28 abfallende pH sein (BOHR-Effekt). In Anbetracht der venösen Sauerstoffdruckwerte, die unter PEEP 44 bzw. 36 mmHg erreichen, könnte diese Änderung der HB-O₂-Reaktionscharakteristik zwar mehr Sauerstoff ins Gewebe bringen, reicht jedoch allein nicht aus, um die erhöhte Sauerstoffextraktion zu erklären.

Am Skelettmuskel z.B. fällt das arterielle Angebot unter PEEP 10 um 20%, während das PtO₂-Histogramm rechtsverschoben und besser normalverteilt als am Versuchsanfang erscheint. Mehrere Autoren erklären dies mit einer Optimierung der Gewebesperfusion, die oft als Umverteilung der Kapillardurchblutung bezeichnet wird (46,47,58,82,91).

KESSLER (47) beschreibt diese Umverteilung zwischen verschiedenen langen Kapillaren: Das Perfusionszeitvolumen langer Kapillaren mit niederem endkapillären PO₂ wird dabei erhöht, der Fluß durch kurze Kapillaren, die im Ausgangszustand wegen ihres geringeren Fließwiderstandes bevorzugt perfundiert werden, wird vermindert. Diese kurzen Kapillaren könnten den physiologischen Shunts ZWEIFACH's (103) entsprechen, die nach HUDLICKA et al. (zit. nach 33) und YONEKAWA et al. (102) bei alpha-adrenerger Stimulation des Gefäßbetts vermindert perfundiert werden. Mit dem Vorliegen erhöhter Adrenalin Spiegel und vermehrter Sympathicusaktivität kann bei der unter PEEP vorliegenden Stresssituation gerechnet werden (92).

CRYSTAL und WEISS (16) schließen z.B. aus den Ergebnissen ihrer Versuche zur arteriellen Hypoxie des Hundes, daß am M. gracilis durch den Reiz der beginnenden Hypoxie mehr Kapillaren geöffnet werden, was via Optimierung des Perfusionsmusters zu besserer O₂-Versorgung der Zellen führt.

Neben Durchmesseränderungen muskelhaltiger Gefäße (82) kommt als Mechanismus der Umverteilung auch der verminderte arterio-venöse Druckgradient in Betracht, der sich aus dem erhöhten

zentralen Venendruck bei unverändertem oder sinkendem arteriellen Mitteldruck errechnet.

Auch SHEPHERD et al. (87) fanden die Möglichkeit besserer O_2 -Versorgung bei erniedrigtem RBF, was sie mit einem Überwiegen des PtO_2 als Stellgröße der Autoregulation erklären. Ein sinkender PtO_2 stimuliert die Autoregulation, so daß das kleinere Flußvolumen erheblich ökonomischer verteilt wird.

RENKIN (zit.nach 33) berichtet, daß bei RBF-Werten über 2 ml/min x 100g der innervierte, ruhende M.gracilis anästhesierter Tiere dank der Autoregulationsfähigkeit eine vom Blutfluß unabhängige Sauerstoffaufnahme zeigt. Die von uns gemessene RBF-Verminderung von 3,0 auf 2,7 ml/min x 100g bleibt deutlich über dieser kritischen Grenze.

KESSLER (47) selbst nennt als weitere Ursache der Umverteilung nicht näher bezeichnete rheologische Faktoren, unter die hauptsächlich das Verhalten der Erythrozyten an Aufzweigungen bei verschiedenen Verzweigungswinkeln, Flußgeschwindigkeiten und Hämatokritwerten zu rechnen sind (82).

Die Effektivität dieser Mechanismen, die die Gewebssauerstoffversorgung auch bei erniedrigter Anlieferung sichern, wird auch unter PEEP 20 deutlich, wo am Muskel trotz einer gegenüber Kontrolle um 30% verminderten VO_2 ein dem Ausgangsbild entsprechender Histogrammmittelwert gemessen wurde. Allerdings ist die lokale Regulation nicht zu einer vollen Kompensation in der Lage, wie die Zunahme hypoxischer PO_2 -Werte und der Verlust der Homogenität des Histogramms zeigen.

Ein interessanter Befund wird hierzu von YOKOYAMA et al. (101) mitgeteilt, die bei einem Druck von 20 mmHg in der Abflußvene einer Hundehinterextremität eine signifikante Abnahme der nutritiven Muskelperfusion fanden. In unseren Versuchen wurden unter PEEP 20 absolute zentrale Venendrucke von $15,4 \pm 4,0$ mmHg gemessen, die die Perfusion des M.sartorius ebenfalls beeinträchtigen

dürften.

Auch an eine Überforderung der Autoregulation ist zu denken, zumal, wenn man eine lokale Beeinflussung der glatten Gefäßwandmuskulatur mit einbezieht, die nach GUYTON et al. (27) vom Sauerstoffbedarf gesteuert ist. Ein stark erniedrigter Gewebssauerstoffdruck führt nach dieser Hypothese zu einer generellen Dilatation der Arteriolen, wodurch die Umverteilungsmechanismen der Mikrozirkulation ausgeschaltet werden.

Nach PEEP tritt am Skelettmuskel eine erhebliche Rechtsverschiebung des PO_2 -Histogramms auf, die an eine reaktive Hyperämie denken läßt. Der regionale Blutfluß ist jedoch nicht signifikant höher als am Versuchsbeginn, die lokale Sauerstoffanlieferung sogar weiterhin 20% unter dem Ausgangsniveau. Auch hierfür muß also die Erklärung im Verhalten der Mikrozirkulation gesucht werden.

WEBB und MYERS (97) berichten aus Versuchen an der Hinterextremität von Ratten eine Verdoppelung der Zahl perfundierter Kapillaren während einer reaktiven Hyperämie. Dies kann selbst bei langsamen Blutflußgeschwindigkeiten, die das niedere Perfusionszeitvolumen bei größerem Querschnitt mit sich bringt, zu stark verbesserter Gewebsoxygenation führen.

Eine weitere Erklärung wäre eine anhaltende alpha-adrenerge Stimulation der glatten Gefäßwandmuskulatur am Versuchsende, die gegenüber dem Ausgangszustand zu einer besseren Verteilung der Perfusion (47) führt.

Eine dritte Möglichkeit ist die unter PEEP 20 eingegangene O_2 -Schuld des Gewebes durch vermehrte anaerobe Glykolyse sichtbar in der erhöhten Serumlaktat-Konzentration, die entweder über eine Verschiebung der $Hb-O_2$ -Bindungskurve (78) oder über metabolisch gesteuerte Autoregulationsvorgänge (27) zu höherer O_2 -Extraktion führt.

Auch für die an der Leber erhobenen Befunde unter PEEP 10 gilt im

Prinzip das oben Ausgeführte. Eine zusätzliche Erklärung für den verbesserten PO_2 bei verminderter O_2 -Anlieferung geben Befunde von LUTZ und SCHULZE (65), die bei in-situ Perfusion von Katzenlebern mit schrittweise verminderten Fließgeschwindigkeiten oder Hb-Konzentrationen eine Erhöhung der O_2 -x-Ratio bis 95% berichteten. Beide Situationen treten in unseren Versuchen auf, einmal durch die zunehmende Hämodilution, zum anderen durch die Erhöhung des Abflußwiderstandes der Lebervene durch den erhöhten intrathorakalen Druck. In letzterem sieht auch SCHNEIDER (83) eine wesentliche Determinante erhöhter Sauerstoffextraktion der Leber in seinen Experimenten zum Entblutungsschock des Hundes.

Auch an der Leber dürfte eine Umverteilung der lokalen Durchblutung die wichtigste Reaktion der Mikrozirkulation darstellen. KRUMME et al. (50) berichten von Messungen an der Rattenleber mit einer lokalen Wasserstoffauswaschmethode, daß unter Bedingungen der Gewebshypoxie Bezirke mit primär hoher Auswaschung und damit hohem Volumenfluß diesen mehr reduzieren (um 23,1%) als Bezirke mit niedrigem Ausgangsfluß (um 13,2%). Dies führt zu einer günstigeren Verteilung der Blutes, die KRUMME et al. als Zentralisation bezeichnen.

Eine andere Form der Umverteilung findet in unseren Versuchen zwischen den relativen Durchblutungsvolumina von Leberarterie und Pfortader statt. Von der HZV-Umverteilung unter PEEP 10 werden die präportalen Gebiete stärker betroffen als die A.hepatica. Dies entspricht Befunden von SINAGOWITZ et al. (89), die im Entblutungsschock, also bei hypovolämischer Hypotonie, nur den portalen Einstrom vermindert fanden, solange weniger als 25% der Blutvolumens entnommen wurden. Sie erklären dies durch Zunahme des Gefäßwiderstands an den portalen Sinusoideingängen durch die von KNISELY 1948 beim Hund beschriebenen Gefäßsphinkter. Wir haben keine Drucke in der Pfortader gemessen und können daher den portalen Gefäßwiderstand nicht bestimmen, an anderer Stelle veröffentlichte Befunde dieser Versuchsreihe (8) weisen jedoch

auf die Verminderung der Splanchnikusdurchblutung als Hauptursache hin.

Auch JOHNSON und HEDLEY-WHYTE (40) fanden bei Hunden mit und ohne Lungenödem eine um etwa 25% verminderte Durchblutung der Pfortader schon bei einem PEEP von 5-7 cm H_2O . Der Druck in der Pfortader stieg dabei um etwa 15% an.

Unter PEEP 20 wird dann auch die Leberarterie von der generellen Kreislaufzentralisation betroffen. Der erhöhte Lebervenendruck dürfte sich bei PEEP 20 verstärkt auswirken.

HANSON und P.C.JOHNSON (29) fanden an denervierten Hundelebern in situ bei schrittweiser Erhöhung des Lebervenendrucks einen relativ größeren Effekt auf den arteriellen als auf den portalen Einstrom. Sie erklären dies mit einer Beeinträchtigung der Autoregulation der Leberzirkulation, die vornehmlich den arteriellen, das Parenchym versorgenden Teil der Durchblutung steuert. Befunde zur regionalen Sauerstoffversorgung wurden allerdings nicht erhoben.

Unsere PO_2 -Messungen unter PEEP 20 zeigen eine Störung der Mikroregulation an und bestätigen damit die Hypothese der Autoren.

Folge einer verminderten O_2 -Versorgung und Perfusion der Leber kann eine Vergiftung des Organismus mit NH_3 und anderen Stoffwechselprodukten sein. E.E.JOHNSON und HEDLEY-WHYTE (40) erklären so das bei Patienten unter maschineller Beatmung selten auftretende Leberversagen aus ihren Versuchen an PEEP-beatmeten Hunden. Auch MANNY et al.(68) nennen den reduzierten Blutfluß als Ursache für das Ansteigen des Bilirubinspiegels im Serum PEEP-beatmeter Patienten.

Unsere Befunde zeigen dagegen, daß die O_2 -Versorgungslage der Leber und die mikrozirkulatorische Verteilung des Blutflusses bei PEEP 10, der dem üblichen klinischen PEEP-Niveau vergleichbar ist, akut keine Leistungsminderung der Leber erklären können.

Diese Befunde können allerdings nicht ohne weiteres auf eine lange Zeit andauernde PEEP-Beatmung übertragen werden.

Bedenkt man, daß auch unter PEEP 20 die Leber noch von 1/4 bis 1/6 des HZV durchströmt wird, so ist auch eine verminderte Bilirubinaufnahme unwahrscheinlich. Die Erklärung für die vorübergehende Hyperbilirubinämie von Beatmungspatienten ist eher in einem Gallerückstau zu sehen, der im Sinne eines akuten BUDD-CHIARI-Syndroms durch den erhöhten Druck der intrahepatischen Venen entsteht.

Nach PEEP tritt an der Leber im Gegensatz zum Muskel keine reaktive Mehrdurchblutung oder überschießende PtO_2 -Verbesserung ein, sondern RBF und PtO_2 erreichen nur knapp den Ausgangswert. Auch HANSON und JOHNSON (29) beobachteten nur sehr kurze reaktive Hyperämien an der Leber nach arterieller Okklusion. Kurzzeitige Änderungen lassen sich in unserem Protokoll mit der MS-Messung ebenso wie den PO_2 -Histogrammen nicht erfassen. Eine mögliche Hypothese wäre, daß mit dem besseren Zustrom nach Aufhebung der kardialen Depression gleichzeitig das Abflußhindernisses intrathorakaler Druck wegfällt. Die oben angeführten Mechanismen einer besseren Ausnutzung des Mikroblutflusses wären dann in einem wesentlich kürzeren Zeitraum aufgehoben als am Skelettmuskel.

Insgesamt zeigt dieser Teil der Versuchsreihe, daß die Funktion zentral-sympathischer und peripherer Regulationsmechanismen der Gewebsperfusion nur während PEEP 20 gestört ist. Die hämodynamischen Nebenwirkungen von PEEP 10 können vom Organismus vollständig kompensiert werden.

Unsere Befunde bestätigen die Schlußfolgerung von COLGAN et al. (15), daß die HZV-Verminderung allein keinen Schaden anrichtet, solange die durch PEEP verbesserte Oxygenation in Lunge und Peripherie die Sauerstoffaufnahme des Körpers erhält, ja sogar durch Verminderung der Herzarbeit von Nutzen sein könne.

5.2.2. Tiere mit ölsäureinduziertem Lungenödem

Die Therapie der lungenödembedingten ARI ist eine klassische Indikation zur Beatmung mit PEEP. Die Berechtigung dieser Ansicht erweist sich zumindest an unseren Ergebnissen bezüglich der Lungenfunktion. Atemwegswiderstand, $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ und Lungengefäßwiderstand als Parameter, die nach Ödeminduktion eine ARI anzeigen (Tab.5, S.78), werden durch PEEP 10 fast normalisiert. Dies führt zu einem erheblichen Anstieg des PaO_2 , der aber wegen der zunehmenden Hämodilution nur in einem gleichbleibenden CaO_2 resultiert.

Das HZV fällt jedoch unter PEEP vom niedrigeren Ausgangsniveau parallel zum Abfall bei den gesunden Tieren. Eine Dämpfung der PEEP-Nebenwirkungen auf das Herz, wie sie von BERAN et al.(7) berichtet wird, trat in unseren Versuchen nicht auf.

Vermindertes Herzzeitvolumen und gleicher arterieller O_2 -Gehalt resultieren unter PEEP 10 in einem um 25% verminderten Sauerstofftransport. Dennoch zeigen die PtO_2 -Messungen am Muskel eine Erholung hin zu einem physiologischen PO_2 -Histogramm und an der Leber zumindest eine Verbesserung der Autoregulationsfunktion.

Es erhebt sich die Frage, warum die hier wirksamen Umverteilungsmechanismen, die den in 5.2.1. diskutierten entsprechen, nicht schon in der Kontrollphase einsetzen, in der eine ausgeprägte arterielle Hypoxie und sympathico-adrenerge Kreislaufzentralisation auftraten. Bei Durchsicht der Befunde fallen als Hauptunterschiede PaO_2 , SaO_2 und PaCO_2 auf, während der arterielle Blutdruck und der totale periphere Gefäßwiderstand sich bei Installation von PEEP 10 nicht signifikant verändern.

Die Werte $\text{PaO}_2 = 74 \text{ mmHG}$, $\text{SaO}_2 = 89\%$ und $\text{PaCO}_2 = 42 \text{ mmHg}$ senken offenbar die Fähigkeit der Gewebe zur mikrozirkulatorischen Kompensation der schlechteren systemischen Versorgung. Die glatten

Muskelzellen der Arteriolen als Stellglieder der Autoregulation können möglicherweise wegen Energiemangels und Übersäuerung ihre Aufgabe nicht erfüllen (27,82). PEEP 10 hebt PaO_2 und SaO_2 auf normale Werte an, was der Autoregulation zur Wiederherstellung ihrer Funktion offenbar genügt.

Anderweitig veröffentlichte Befunde aus dieser Versuchsreihe (8) zeigen, daß unter PEEP 10 die vorbestehende sympathico-adrenerge Stimulation der Gefäße weiter zunimmt. Auch dies kann eine verbesserte Perfusion der Mikrostrombahn bewirken, wie oben ausgeführt wurde.

Unter PEEP 20 ist die Mikrozirkulation jedoch nicht mehr zur Kompensation des erniedrigten HZV fähig. Die Kombination der Noxen Lungenödem und PEEP 20 führt bei der Mehrzahl der Tiere zu einer kompletten Kreislaufzentralisation und zum Zusammenbruch der nutritiven Versorgung von Skelettmuskel und Leber.

Die Werte von PaO_2 und SaO_2 zeigen, daß die pulmonale Oxygenation des Blutes weiter gut funktioniert. HZV und O_2 -Transport betragen aber nur noch etwa ein Drittel des Werts vor PEEP und Ölsäure.

Gerade der über die Norm erhöhte PaO_2 könnte nach einer Hypothese von CAIN und CHAPPLER (12) ein wesentlicher Grund für das Versagen der Autoregulation sein. Sie fanden nämlich, daß ein verminderter PaO_2 die Autoregulation wesentlich mehr stimuliert als ein niedriger RBF.

POWERS et al. (74) fanden steigende Flußwiderstände der Gewebe allein durch den höheren PaO_2 bei PEEP-Beatmung, was letztlich ebenfalls eine Minderperfusion und vor allem eine mikrozirkulatorische Verteilungsstörung andeutet.

Die gemessenen peripheren und zentralhämodynamischen Befunde unter PEEP 20-Beatmung bei Lungenödementieren sind vergleichbar mit Veränderungen, die SUNDER-PLASSMANN und MESSMER (92) als typisch für einen hypodynamen Schock nennen. Die Autoren führen die dabei verminderte Kapillarperfusion auf drei Faktoren zurück, nämlich

Einstrombehinderung, Durchstrombehinderung und Ausstrombehinderung. Erstere entsteht durch die stark verminderte Auswurfleistung des Herzens, zweitere durch regionale Vasokonstriktion unter einem durch die Stresssituation bis zu 50 fach erhöhten Adrenalin Spiegel. Der Punkt Ausstrombehinderung erhält in unserem Fall durch den PEEP-bedingt hohen zentralen Venendruck besonderes Gewicht.

In dieser Situation tritt nach SCHMID-SCHÖNBEIN (82) im Zusammenspiel zwischen zentraler Regulation, lokaler Autoregulation und Fließeigenschaften des Blutes ein *circulus vitiosus* auf, der letztlich zur Kapillarstase und irreversiblen Zellschädigung führt.

In dieser Verstärkung kann die Erklärung für das vorzeitige Ableben von 4 Tieren der Ödemgruppe gesehen werden, deren Werte sich in der Kontrolle oder unter PEEP 10 von denen der Überlebenden nicht unterscheiden. Eine relativ gering verminderte Toleranz gegenüber den Noxen PEEP und Ölsäure, deren Ursache in der individuellen Konstitution liegen könnte, führt so zu hochsignifikanten Unterschieden in RBF und PtO_2 zumindest am Sketellmuskel. Nicht nur das extrem niedere Niveau² der Gewebsversorgung dieser Tiere, sondern auch die mikroregulatorische Fehlsteuerung sind mit dem Leben nicht vereinbar.

An der Leber wurde diese Aufteilung der Versuchsgruppe nicht beobachtet. Das könnte an der für alle Tiere gleichen Schädigung der Leberzirkulation durch den gestörten venösen Abfluß liegen, der nach HANSON und JOHNSON (29) die Autoregulationsfähigkeit vermindert. Die Kompensationsmechanismen der Leber sind vermutlich schon unter PEEP 10 ausgeschöpft, so daß die Verminderung des RBF auf nur mehr ein Drittel des Kontrollwertes vor PEEP und Ölsäure auch von den Hunden, die das Versuchsende erreichen, nicht toleriert wird.

Nach Beendigung der PEEP-Beatmung zeigt sich eine vollständige

Dissoziation von RBF und PtO_2 an beiden untersuchten Organen. Reaktive Hyperämien mit Durchblutungswerten, die um 47% (Muskel) und 30% (Leber) über den Ausgangswerten liegen, kontrastieren mit dem Zusammenbruch der Gewebssauerstoffversorgung.

Die Hauptursache ist sicherlich in der völlig unzureichenden Oxygenation des Bluts zu suchen. Bei einem PaO_2 von 33,4 mmHg und einer SaO_2 von knapp 66% können die Gewebe kaum noch Sauerstoff extrahieren. Eine irreversibel geschädigte Autoregulation kann zudem den Blutfluß nicht mehr verteilen, so daß die Hyperämie keine höhere nutritive Durchblutung mit sich bringt.

SUNDER-PLASSMANN und MESSMER (92) beobachteten, daß eine anämische Hypoxie die Gewebe wesentlich mehr schädigt als eine hypoxische Hypoxie. Bei ersterer werden die Zellorganellen durch fehlenden Metabolitenabtransport und pH-Anstieg innerhalb Minuten irreversibel geschädigt. Im Gegensatz zur Gruppe der gesunden Tiere lag unter PEEP 20 bei den Ödementieren sicher eine Anämie vor, was eine weitere Erklärung für die fehlende Erholung nach PEEP gibt.

SUNDER-PLASSMANN und MESSMER (92) beschreiben zudem eine verminderte Sauerstoffaufnahme hypoxiegeschädigter Gewebe, was LOVELACE et al. (55) an der Leber mit einem von ihnen beobachteten Zellödem korrelieren.

Absterbende Zellen stellen nach KUNZE (52) ein O_2 -Diffusionshindernis dar, was erklärt, daß trotz eines arteriellen PO_2 von immerhin 44,3 mmHg der Oberflächen- PO_2 im Hypoxiebereich bleibt.

Vor allem auch im Vergleich mit den nach PEEP-Beatmung erhobenen Befunden zeigen die Ergebnisse den Wert der PEEP-Therapie des Lungenödems, wobei allerdings genau auf die PEEP-Höhe geachtet werden muß, um die individuell optimale Balance zwischen den Folgen verbesserter Oxygenation und vermindertem HZV zu finden.

5.3. Schlußfolgerungen

5.3.1. Korrelation der Parameter

Aussagen über die Versorgung der Peripherie lassen sich aus dieser Versuchsreihe auf drei Ebenen machen:

- 1) Der PtO_2 gilt als derzeit verlässlichster Parameter zur Erfassung der O_2 -Versorgung und Regulation im Bereich der Mikrozirkulation (48,58,89).
- 2) Die Bestimmung des RBF mit Microspheres erfaßt die Anteile jedes Organs am Herzminutenvolumen und läßt Aussagen über die absolute Größe des Bluteinstroms und durch wiederholte MS-Injektionen über die Umverteilung des HZV während des Versuchs zu.
- 3) Die Messung der systemischen Parameter PaO_2 , PvO_2 , SaO_2 , SvO_2 , $\dot{Q}O_2$, $\dot{V}O_2$ und O_2 -x-Ratio gibt einen Überblick über Sauerstoffangebot und -nutzung im Gesamtkörper.

In den Abschnitten 4.1. und 4.2. wurden die entsprechenden Korrelationen zwischen Parametern dieser drei Ebenen angegeben. Trotz signifikanter Verschiedenheit von 0 sind die Korrelationskoeffizienten mit 0,5 bis 0,7 nicht sehr hoch.

LUND et al. (61) fanden keine Korrelation zwischen Muskel- PO_2 und mittels Plethysmographie und 133 Xenon-Whashouttechnik gemessener Durchblutung am Unterarm.

Die Erklärung für die mangelnde Korrelation liegt in der oben ausführlich diskutierten Fähigkeit der Mikrozirkulation, die Verteilung des Blutflusses im Gewebe zu ökonomisieren: Vermindertes, aber günstiger auf das Kapillarnetz verteiltes Perfusionsvolumen kann so zu höheren Gewebssauerstoffdrücken führen.

Umgekehrt zeigen unsere Ergebnisse, daß eine Beschränkung der Überwachung auf die Parameter Blutdruck und arterielle Blutgase schnell zu Fehleinschätzungen der Gesamtkörpersituation führt, da

makro- und mikrohäodynamische Zentralisationsvorgänge unbemerkt bleiben. Auch die Einbeziehung der zentralvenösen Blutgase und damit der arterio-venösen PO_2 -Differenz sagt in Anbetracht möglicher AV-shunts wenig über die Versorgung der Gewebe aus. LÜBBERS (58) meint, daß selbst mit einem lokal am Organ gemessenen PvO_2 wegen möglicher Durchgangskanäle und O_2 -Diffusionsshunts (82) die Gewebsoxygenation nur unzureichend überwacht werden kann.

COLGAN et al. (15) führen aus, daß die periphere Oxygenation gesichert sei, solange der arterielle O_2 -Transport mehr als doppelt so groß wie die Sauerstoffaufnahme sei. Als Parameter für die Suffizienz der Versorgung diente den Autoren zudem die proportional zum Abfall des Sauerstofftransports erhöhte Sauerstoffextraktionsrate. Unsere lokalen Befunde zeigen jedoch bei Übereinstimmung der Systemwerte mit denen von COLGAN et al., daß durch Kreislaufzentralisation und mikrozirkulatorische Verteilungsstörung in der Peripherie Mangelsituationen auftreten, bevor zentrale Parameter dies signalisieren.

5.3.2. Anwendung der MDO-Elektrode

Mehrere Autoren finden die bisherige Art der Überwachung von Patienten mit Intensivtherapie nicht ausreichend und versuchen daher, den PtO_2 als Parameter in die Intensivüberwachung einzuführen.

BERAN et al. (7) maßen mit einer PO_2 -Nadelelektrode am M. triceps von PEEP-beatmeten Kaninchen den PO_2 und empfehlen aus ihren Ergebnissen, einen "optimal PEEP" nach der Formel

$$d(PtO_2) / d PEEP = 0 \quad \text{einzustellen.}$$

Eine Punktmessung des PO_2 scheint nach den oben zitierten Ausführungen von LÜBBERS (56,57,58,) und KESSLER (42,48) allerdings nicht ausreichend, da die Qualität der Gewebsversorgung erst in PtO_2 -Histogrammen sichtbar wird.

SCHÖNLEBEN et al. (84,85) legten am Patienten mittels kleiner

Haut- und Faszieneinschnitt die Oberfläche des M. quadriceps femoris frei und nahmen PtO_2 -Histogramme auf zur Erkennung von Volumemangelsituationen und zur Kontrolle von Beatmungstherapie und O_2 -Zufuhr. Sie konnten z.B. eine gastrointestinale Blutung bei bekanntem Risiko 1 Stunde vor klinischer Manifestation erkennen. Eine sofortige Volumensubstitution konnte das weitere Absinken der PtO_2 -Werte verhindern. Auch die Variation der FiO_2 bis zum Entstehen physiologischer Histogramme wurde von der Arbeitsgruppe versucht. Die Autoren legen allerdings nur eine Kasuistik und keine systematischen Untersuchungen vor. Indikationen für den Einsatz der MDO werden nicht angegeben. Auch ein Verfahren zur Sterilisation der Elektrode wird nicht erwähnt.

Dies geschieht ausführlich bei LUND (60), der in mikrobiologischen Testverfahren die Durchführbarkeit seiner Methode beweist. Er maß bei 17 schwerkranken Patienten an der Unterarmmuskulatur den PO_2 und kommt zu dem Schluß, daß diese Daten wichtige zusätzliche Information über die Einstellung der Beatmung enthalten. Ob die Ergebnisse zu einer Änderung der Respiratoreinstellung geführt haben, wird in dieser Arbeit nicht berichtet.

LUND et al. (61) gehen zwar nicht direkt auf die Indikation des MDO-Einsatzes ein, da sie primär basiswissenschaftliche Ziele verfolgen, aus der Patientenauswahl kann man jedoch schließen, daß sie strenge Maßstäbe anlegen: Nur schwerkranke Patienten mit oft mehreren schweren Komplikationen ihres Grundleidens werden herangezogen.

Bei Messungen an 10 Freiwilligen berichtet LUNDS Gruppe ebenfalls nichts über Komplikationen der MDO-Messung.

HAUSS et al. (30) bestimmten den PtO_2 bei 68 Patienten am M. quadriceps femoris. Sie zeigten damit den Erfolg von Operationen peripherer arterieller Verschlüsse und die Wirkung verschiedener Medikamente, und empfehlen die Methode zur Therapiekontrolle.

SUNDER-PLOSSMANN et al. (93) bestimmten intraoperativ bei femoro-

poplitealen und femoro-cruralen Bypassoperationen den Gewebsoberflächen-Sauerstoffdruck des M.vastus lateralis. Sie beschreiben eine signifikante postoperative Rechtsverschiebung der Histogramme, die gut korreliert mit klinischen Zeichen des Operationserfolgs wie Wiederauftreten der Fußpulse und Erwärmung der Extremität. Die Autoren schließen aus der normalisierten Histogrammform auf eine Aufhebung der präoperativ bestehenden mikrozirkulatorischen Regulationsstörung. Sie sehen kein zusätzliches Risiko für die Patienten bei streng aseptischer Handhabung der Elektrode, zumal kein zusätzlicher Hautschnitt für die Messung notwendig ist. Die Operationszeit verlängert sich allerdings um etwa 30 Minuten.

In allen Arbeiten fehlt aber ein Bericht über etwa eingetretene Komplikationen. Dabei ist die Methode keineswegs als atraumatisch zu betrachten, wie LUND und SCHÖNLEBEN sie nennen. Eine 4-5 cm lange Incision in Haut und Faszie, wie sie mindestens benötigt wird, ist ein wenn auch kleiner chirurgischer Eingriff. Mit Wundinfektionen und deren Folgen Sekundärheilung bis hin zur Sepsis muß gerechnet werden. Auch die Bildung von Narbenkeloiden oder Muskelnekrosen bei unvorsichtiger Präparation sollte berücksichtigt werden.

Eine definitive Aussage über Nutzen und Anwendbarkeit der MDO-Elektrode in der Klinik erscheint bei der geringen Zahl von kontrollierten Untersuchungen verfrüht. Aus dem voher Diskutierten geht unseres Erachtens hervor, daß die Indikation zur PtO_2 -Messung nach strengen Kriterien erfolgen muß. Wesentliche Voraussetzung scheint uns zu sein, daß die Progredienz eines Leidens unter Beatmungs- und Volumensubstitutionstherapie durch exakte Einstellung aller üblichen Parameter nicht aufgehalten werden kann.

Anders verhält es sich mit dem Einsatz zu Forschungszwecken besonders im pathophysiologischen Tierversuch: Messungen mit der

MDO-Elektrode können hier einen wesentlichen Beitrag zur Bewertung leichter zugänglicher Parameter leisten.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Versuchsreihe sollte die Wirkung der PEEP-Beatmung auf Gewebssauerstoffversorgung und Mikrozirkulation untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden 6 gesunde Hunde und 10 Hunde mit ölsäureinduzierter ARI mit 10 und 20 cm H₂O PEEP beatmet. Das Atemminutenvolumen wurde nach einem kontinuierlich gemessenen end-expiratorischen PCO₂ von 4 Vol% eingestellt. Flüssigkeitsverluste wurden durch 15-25 ml/kg x h kristalloide Lösungen ausgeglichen, zur Prophylaxe der unter PEEP-Beatmung erfahrungsgemäß auftretenden relativen Hypovolämie wurden 5-8 ml/kg Dextran 60 bei jeder Veränderung des PEEP-Niveaus infundiert. Außer systemischen Parametern der Sauerstoffversorgung wurden Gewebsoberflächen-Sauerstoffdrucke auf Leber und M.sartorius gemessen und die regionale Organdurchblutung mittels Microspheres-Technik bestimmt.

1) Es wurde gezeigt, daß ein mittleres PEEP-Niveau von 10 cm H₂O trotz um rund 20% gegenüber dem Ausgangswert signifikant verminderten HZVs die Gewebsoxygenation nicht wesentlich beeinträchtigt. Die Summenhistogramme des Gewebsoberflächen-Sauerstoffdrucks zeigen, daß die Mechanismen dafür im Bereich der Endstrombahn lokalisiert sind. Sie bewirken wahrscheinlich eine Optimierung des Perfusionsmusters der Gewebe und damit einen Anstieg der prozentualen Sauerstoffextraktion von etwa 18% auf 27%.

2) Bei Erhöhung des PEEP auf 20 cm H₂O kann das um weitere 30% verringerte HZV durch die Extraktionsrate von jetzt 48% nicht mehr kompensiert werden, die Gewebsoxygenation wird vermindert. Die Leistungsfähigkeit der mikrozirkulatorischen Autoregulation wies dabei erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Individuen auf.

3) Die intravenöse Injektion von 0,1 ml/kg Ölsäure erzeugte ein reproduzierbares Lungenödem innerhalb einer Stunde. Neben blutig tingiertem, schaumigen Expektorat traten dabei erhöhter Atemwegs- und Lungengefäßwiderstand und eine höhere pulmonale Kurzschlußdurchblutung auf. Dies führte zu einem hoch signifikant verringerten arteriellen Sauerstofftransport bei erhöhtem arteriellen CO₂-Druck.

4) Bei Beatmung der Tiere mit experimentellem Lungenödem mit einem PEEP von 10 cm H₂O sank das Herzzeitvolumen wie in Gruppe A um 20% , allerdings von einem niedrigerem Ausgangswert. Dennoch signalisierte vor allem die Gewebssauerstoff-Druckmessung eine Besserung der Gewebsversorgung. Ursache dafür waren vor allem ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffdrucks auf physiologische Werte und eine Optimierung der Perfusion auf der Ebene der Mikrozirkulation.

5) Ein PEEP von 20 cm H₂O konnte bei den lungenödemgeschädigten Tieren keine weitere Verbesserung der Gewebssauerstoffversorgung herbeiführen. Die kardialen Nebenwirkungen der PEEP-Beatmung führten bei 4 der 10 Tiere sogar zum therapieresistenten, letalen Schock.

6) Es konnte als gezeigt werden, daß die Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck bei der Behandlung eines Lungenödems erfolgreich eingesetzt werden kann, wenn das individuell optimale PEEP-Niveau erreicht und durch konsequente Volumentherapie ein übermäßiges Absinken des HZV verhindert wird.

Die erheblichen interindividuellen Unterschiede, die in dieser Versuchsreihe auftraten, weisen darauf hin, daß eine genaue Einstellung des optimalen PEEP auf den einzelnen Patienten erforderlich ist. Dabei sollten alle gängigen Parameter der Intensivüberwachung eingeschlossen werden. In extrem schwierigen Fällen könnte die Messung des Gewebsoberflächen-Sauerstoffdrucks als umfassendem lokalen Parameter dabei von Nutzen sein.

7.Literatur

- 1 AIDINIS,S.J., J.LAFFERTY, H.M.SHAPIRO
Intracranial response to PEEP . Anesthesiology 45 : 275 (1976)
- 2 ASBAUGH,D.G., T.UZAWA
Respiratory and hemodynamic changes after injection of free fatty acids . J.Surg.Res.8 : 417 (1968)
- 3 ASBAUGH,D.G., T.L.PETTY, D.B.BIEGELOW, T.M.HARRIS
Continuous positive pressure breathing (CPPB) in adult respiratory distress syndrome . J.Thorac.Cardiovasc.Surg.57 : 31 (1969)
- 4 ASBAUGH,D.G., T.L.PETTY
Positive end-expiratory pressure - physiology, indications and contraindications . J.Thorac.Cardiovasc.Surg.65 : 165 (1973)
- 5 BARACH,A.L., J.MARTIN, M.ECKMAN
Positive pressure respiration and it's application to the treatment of acute pulmonary edema . Ann.Int.Med.12 : 754 (1938)
- 6 BEDDOES,J., J.WATT
Considerations on the medical use of factitious airs . Bristol (1796) , zitiert nach BRYAN-BROWN (9)
- 7 BERAN,A.V., R.F.HUXTABLE, K.G.PROCTOR, D.R.SPERLING
Tissue oxygen available as a criterion for the effectiveness of continuous positive pressure breathing . Pediatr.Res.11 : 779 (1977)

- 8 BEYER, J., R. SCHOSSER, P. CONZEN, W. FUNK, P. BECKENLECHNER, K. MESSMER
Zur regionalen Organdurchblutung des Splanchnikusgebietes bei Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck .
in: JUNGHANNS, H.
Chirurgisches Forum 80, Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1980, p. 239
- 9 BRYAN BROWN, C. W.
Tissue blood flow and oxygen transport in critically ill patients . Crit. Care Med. 3 : 103 (1975)
- 10 BUCKBERG, G. D., J. C. LUCK, D. B. PAYNE, J. I. E. HOFFMAN, J. P. ARCHIE, D. E. FIXLER
Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres . J. Appl. Physiol. 31 : 598 (1971)
- 11 BOND, R. F., E. S. MANLEY, H. D. GREEN
Cutaneous and skeletal muscle vascular responses to hemorrhage and irreversible shock. Am. J. Physiol. 212 : 488 (1967)
- 12 CAIN, S. M., C. K. CHAPLER
O₂ -extraction by hind limb versus whole dog during anemic hypoxia . J. Appl. Physiol. 45 : 966 (1978)
- 13 CASSIDY, S. S., C. H. ROBERTSON, A. K. PIERCE, R. L. JOHNSON
Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs . J. Appl. Physiol. 44 : 743 (1978)
- 14 CLARK, L. C. jr, R. WOLF, D. GRANGER, Z. TAYLOR
Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. J. Appl. Physiol. 6 : 189 (1953)

- 15 COLGAN, F.J., F.A. NICHOLS, J.A. DEWEESE
Positive end-expiratory pressure, oxygen transport, and the low output state. *Anesth. Analg.* 53 : 538 (1974)
- 16 CRYSTAL, G.J., H.R. WEISS
 $\dot{V}O_2$ of resting muscle during arterial hypoxia : role of reflex vasoconstriction. *Microvasc. Res.* 20 : 30 (1980)
- 17 DEL MAESTRO, R.F., R. SCHOSSER, P. AGERUP
Multiple cerebral and spinal blood flow measurements using the radioactive microsphere method. *Bibl. Anat.* 18 : 201 (1979)
- 18 DAVIDSON, J., L. APPELGREN, L.-E. GELIN, E. HAGLIND, N. LUND
Skeletal muscle microcirculation and oxygenation in experimental intestinal shock: A study on the efficacy of different plasma substitutes. *Circ. Shock* 7 : 435 (1980)
- 19 FRONEK, K., B.W. ZWEIFACH
Microvascular pressure distribution in skeletal muscle and the effect of vasodilation. *Am. J. Physiol.* 228 : 791 (1975)
- 20 GALLAGHER, T.J., J.M. CIVIETTA, R.R. KIRBY
Terminology update : Optimal PEEP .. *Crit. Care Med.* 6 : 323 (1978)
- 21 GEIGY AG
Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1968, 7. Auflage
- 22 GIORDANO, J., A. HARKEN
Effects of continuous positive pressure ventilation on cardiac output. *Am. J. Surg.* 41 : 221 (1975)

- 23 GÖRNANDT, L., M. KESSLER
PO₂ -histograms in regenerating liver tissue
in : KESSLER, M., D.F. BRULEY, L.C. CLARK jr, D.W. LÜBBERS,
I.A. SILVER, J. STRAUSS
Oxygen supply. Urban und Schwarzenberg: München 1973, p. 228
- 24 GREGORY, G.A., J.A. KITTERMANN, R.H. PHIBBS, W.H. TOOLEY, W.K. HAM-
MILTON
Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with
continuous positive airway pressure. N. Engl. J. Med. 248 : 1333
(1971)
- 25 GRINDLINGER, G.A., J. MANNY, R. JUSTICE, B. DUNHAM, D. SHEPRO,
H.B. HECHTMAN
Presence of negative inotropic agents in canine plasma during
positive end-expiratory pressure. Circ. Res. 25 : 460 (1979)
- 26 GRUNEWALD, W.
Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt-Elektrode bei PO₂
Messungen im steady state. Pflügers Arch. Physiol. 320 : 24
(1970)
- 27 GUYTON, A.C., J.M. ROSS, O. CARRIER, J.R. WALKER
Evidence for tissue oxygen demand as the mayor factor causing
autoregulation. Circ. Res. 14, Suppl. 1 : 60 (1964)
- 28 HAMMON, J.W., W.G. WOLFE, J.F. MORAN, R.H. JONES, D.C. SABISTON
The effect of positive end-expiratory pressure in regional
ventilation and perfusion in the normal and injured primate
lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 72 : 680 (1976)

- 29 HANSON,K.M., P.C.JOHNSON
Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. Am.J.Physiol.211 : 712 (1966)
- 30 HAUSS,J., K.SCHÖNLEBEN, H.U.SPIEGEL
Control of therapy in intensive care patients by measuring the local oxygen pressure. Microvasc.Res.19 : 397 (1980)
- 31 HEYMANN,M.A., B.D.PAYNE, J.I.E.HOFFMAN, A.M.RUDOLPH
Blood flow measurements with radioactive labelled particles. Progr.Cardiovasc.Dis.20 : 55 (1977)
- 32 HEYROWSKY,J.
Processes at mercury dropping cathode. Trans.Faraday Soc.19 : 785 (1923)
- 33 HIRCHE,H.J., G.HARALAMBIE, K.KUNZE, H.D.LANGOHR, D.W.LÜBBERS
Probleme der Skelettmuskeldurchblutung. Z.Arzneim.Forsch.21 : 336 (1971)
- 34 HOBELMANN,C.F., D.E.SMITH, R.W.VIRGILIO, R.M.PETERS
Mechanics of ventilation with positive end-expiratory pressure. Ann.Thorac.Surg.24 : 68 (1977)
- 35 HOHORST,H.J.
L-(+)-Laktat. Bestimmung mit Laktatdehydrogenase und NAD in : BERGMAYER,H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie: Weinheim 1970 ,Bd.II p.1425
- 36 HORTON,W.G., F.W.CHENEY
Variability of effect of positive end-expiratory pressure. Arch.Surg.110 : 395 (1975)

- 37 HUGHES, J.M.B.
Pulmonary edema . Herz 2 : 443 (1977)
- 38 INTAGLIETTA, M., J.F.GROSS
Time dependent rheological properties in capillaries due to arteriolar vasomotion. Int.J.Microcirc.Clin.Exp.1 : 55 (1982)
- 39 McINTYRE, B.W., A.K.LAWS, P.R.RAMACHANDRAN
Positive end-expiratory pressure plateau : Improved gas exchange during mechanical ventilation. Can.Anesth.Soc.J.16 : 477 (1969)
- 40 JOHNSON, E.E., J.HEDLEY-WHYTE
Continuous positive pressure ventilation and portal flow in dogs with pulmonary edema. J.Appl.Physiol.33 : 358 (1972)
- 41 KESSLER, M., D.W.LÜBBERS
Bestimmung des kritischen Sauerstoffdrucks an isolierten Lebermitochondrien. Pflügers Arch.Physiol.281 : 50 (1965)
- 42 KESSLER, M., D.W.LÜBBERS
Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener PO_2 Elektroden. Pflügers Arch.Physiol.291 : 32 (1966)
- 43 KESSLER, M., W.GRUNEWALD
Possibilities of measuring oxygen pressure fields in tissue by multiwire platinum electrodes. Progr.Resp.Res.3 : 147 (1969)

44 KESSLER,M., L.GÖRNANDT, K.LANG

Correlation between oxygen tension in tissue and hemoglobin dissoziation curve

in : KESSLER,M., D.F.BRULEY, L.C.CLARK jr, D.W.LÜBBERS, I.A.SILVER, J.STRAUSS

Oxygen supply . Urban und Schwarzenberg: München 1973 , p.156

45 KESSLER,M.

Problems with the use of platinum cathodes for the polarographic measurement of oxygen tensions

in : KESSLER,M. D.F.BRULEY, CLARK,L.C.jr, D.W.LÜBBERS, I.A.SILVER, J.STRAUSS

Oxygen supply. Urban und Schwarzenberg: München 1973, p.81

46 KESSLER,M., J.HÖPER, D.SCHÄFER, H.STARLINGER

Sauerstofftransport im Gewebe

in : AHNEFELD,F.W., C.BURRI, W.DICK, M.HALMAGYI

Klinische Anästhesie und Intensivtherapie , Bd.V :Mikrozirkulation

Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1974 , p.36

47 KESSLER,M.

Possible mechanisms of redistribution of microcirculation.

Z.Arzneim.Forsch.25 : 1669 (1975)

48 KESSLER,M., J.HÖPER, B.A.KRUMME

Monitoring of tissue perfusion and cellular function. Anesthesiology 45 : 184 (1976)

49 KESSLER,M., R.STREHLAU, E.SINAGOWITZ, K.SCHÖNLEBEN, B.A.KRUMME, H.BÜNTE

Measurements and significance of the PO_2 histogram. Microvasc.Res.17 : 36 (1977)

- 50 KRUMME, B.A., R.STREHLAU, M.KESSLER
Hydrogen clearance measurements on the liver surface in situ with multiwire electrode. Z.Arzneim.Forsch.25 : 1670 (1975)
- 51 KUMAR, A., K.J.FALKE, B.GEFFIN, C.F.ALDRIDGE, M.B.LAVER, E.LOWENSTEIN H.PONTOPPIDAN
Continuous positive pressure ventilation in acute respiratory failure. N.Engl.J.Med.283 : 1430 (1970)
- 52 KUNZE, K.
Das Sauerstoffdruckfeld im normalen und pathologisch veränderten Skelettmuskel. Schriftenreihe Neurologie, Springer: Berlin 1969
- 53 LANG, H., M.KESSLER, H.STARLINGER
Signs of hypoxia measured by means of PO_2 multiwire electrodes, by NADH and NADPH fluorescence and determination of lactate and pyruvate formation
in : KESSLER, M., D.F.BRULEY, L.C.CLARK jr, D.W.LÜBBERS, I.A.SILVER, J.STRAUSS
Oxygen supply. Urban und Schwarzenberg: München 1973, p. 193
- 54 LIEBMAN, P.R., M.T.PATTEN, J.MANNY, D.SHEPRO, H.B.HECHTMAN
The mechanism of depressed cardiac output on positive end-expiratory pressure (PEEP). Surgery 83 : 594 (1978)
- 55 LOVELACE, D.R., B.L.SHORT, R.D.RINK
Hepatic oxygen supply in reversible and irreversible shock. J.Surg.Res.26 : 120 (1979)

56 LÜBBERS,D.W.

The meaning of the tissue oxygen distribution curve and it's measurement by means of Pt-electrodes. Prog.Pesp.Res.3 : 112 (1969)

57 LÜBBERS,D.W.

Local tissue PO_2 : It's measurement and meaning
in : KESSLER,M., D.F.BRULEY, L.C.CLARK jr, D.W.LÜBBERS,
I.A.SILVER, J.STRAUSS
Oxygen supply. Urban und Schwarzenberg: München 1973, p.151

58 LÜBBERS,D.W.

Die Bedeutung des lokalen Gewebssauerstoffdrucks und des PO_2
Histogramms für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines
Organs. Prakt.Anästh.12 : 184 (1977)

59 LUND,N.

Methods for measuring oxygen tensions. Acta Anaesthe-
siol.Scand.(Suppl) 70 : 183 (1978)

60 LUND,N., D.H.LEWIS, J.B.LÖFSTRÖM, P.A.OBERG, S.ODMAN

The MDO electrode - a sterilisation problem. Bibl.Anat.18 :
156 (1979)

61 LUND,N., D.H.LEWIS, J.B.LÖFSTRÖM, P.A.OBERG, S.ODMAN

Skeletal muscle oxygen tensions in intensive care patients
treated with mechanical ventilation. Bibl.Anat.18 : 159 (1979)

62 LUND,N.

Studies on skeletal muscle surface oxygen pressure fields.
Inaugural-Dissertation Linköping 1979
Linköping University Medical Dissertations 1979

- 63 LUND,N., D.H.LEWIS, J.B.LÖFSTRÖM, S.ODMAN
Skeletal muscle oxygen tensions in healthy humans.
Bibl.Anat.20 : 395 (1981)
- 64 LUTCH,J.S., J.F.MURRAY
Continuous positive pressure ventilation : Effects on systemic
oxygen transport and tissue oxygenation. Ann.Int.Med.76 : 193
(1972)
- 65 LUTZ,J., H.G.SCHULZE
Oxygen consumption and oxygen extraction of the feline liver
under different types of induced hypoxia
in : SILVER,J.A., E.ERECINSCA, H.J.BICHER
Oxygen transport to tissue. Plenum Press: New York 1978 p.537
- 66 MANNY,J., M.D.PATTEN, P.R.LIEBMAN, H.B.HECHTMAN
The assoziation of lung distention, PEEP, and biventricular
failure. Ann.Surg.18 : 151 (1978)
- 67 MANNY,J., G.GRINDLINGER, A.A.MATHE, H.B.HECHTMAN
Positive end-expiratory pressure, lung stretch, and decreased
myocardial contractility. Surgery 84 : 127 (1978)
- 68 MANNY,J., R.JUSTICE, H.B.HECHTMAN
Abnormalities in organ blood flow and it's distribution during
positive end-expiratory pressure. Surgery 85 : 425 (1979)
- 69 MESSMER,K., L.GÖRNANDT, F.JESCH, E.SINAGOWITZ, L.SUNDER-
PLASSMANN, M.KESSLER
Oxygen transport and tissue oxygenation during hemodilution
with dextran. Res.Exp.Med.159 : 152 (1973)

70 MESS-INSTRUMENTEN-TECHNIK

Gebrauchsanleitung PO₂ System Dortmund. München 1977

71 PAVLIN, D.L., F.W.CHENEY, M.L.NESSLY

Effects of oleic acid on pulmonary vascular permeability in rabbits. Proc.Am.Soc.Anesth.Ann.Meeting 1978. Chicago 1978

72 PICHLMAYR, I., E.MASCHER, R.SIPPEL

Untersuchung zur Wirkung unterschiedlicher Beatmungsformen auf arterielle Blutgaswerte, periphere Kreislaufgrößen und die Gehirndurchblutung. Anästhesist 23 : 535 (1974)

73 PREWITT, R.M. , L.D.H.WOOD

Effect of positive end-expiratory pressure on ventricular function of dogs. Am.J.Physiol.236 : H534 (1979)

74 POWERS, S.R., R.MANNAL, M.NECLIERO, M.ENGLISH, C.MARR, H.VEDA, R.LEATHER, G.WILLIAMS, W.CUSTEAD, R.DUTTON

Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. Ann.Surg.178 : 265 (1973)

75 PRIESTLEY, J.

Experiments and observations on different kinds of air. London 1777

zitiert nach BRYAN-BROWN (9)

76 QUIST, J., R.S.PONTOPPIDAN, E.WILSON, E.LOWENSTEIN, M.B.LAVER

Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP : The effect of hypervolemia. Anesthesiology 42 : 45 (1975)

- 77 RAHMER,H., J.HÖPER, W.HEITLAND, J.DURST, M.KESSLER
PO₂ -histograms and extracellular activity of K⁺ of skeletal
muscle in tourniquet shock
in : SILVER,J.A., E.ERECINSCA, H.J.BICHER
Oxygen transport to tissue. New York, Plenum Press 1978 p.643
- 78 ROSOFF,L., R.ZELDIN, E.HEW, A.ABERMAN
Changes in blood-p50 : Effects on oxygen delivery when arterial hypoxemia is due to shunting. Chest 77 : 142 (1980)
- 79 RUDOLPH,A.M., M.A.HEYMAN
The circulation of the fetus in utero. Circ.Res.21 : 163 (1967)
- 80 SALOMON,E.
Theorie des Reststroms,den man bei polarisierten Elektroden beobachtet. Z.Physik.Chem.24 : 55 (1897)
- 81 SCHARF,S.M., P.CALDINI, J.R.INGRAM
Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. Am.J.Physiol.232 : H35 (1977)
- 82 SCHMID-SCHÖNBEIN,H.
Zelluläre Physiologie der Mikrozirkulation : Ausbildung von Risikofaktoren als Folge optimaler Anpassungsfähigkeit
in : AHNEFELD,F.W., C.BURRI, W.DICK, M.HALMAGYI
Klinische Anästhesie und Intensivtherapie. Bd.V : Mikrozirkulation
Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1974 p.1

83 SCHNEIDER, H.

Die Sauerstoffversorgung der Hundeleber in situ im experimentellen Entblutungsschock. Pflügers Arch. Physiol. 300 : 47 (1968)

84 SCHÖNLEBEN, K., B. A. KRUMME, B. BÜNTE, M. KESSLER

Kontrolle der Intensivbehandlung durch Messung der Mikrozirkulation und O_2 Versorgung
in JUNGHANNS, H.

Chirurgisches Forum 76. Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1976 p. 42

85 SCHÖNLEBEN, K., J. HAUSS, U. SPIEGEL, B. BÜNTE, M. KESSLER

Monitoring of tissue PO_2 in patients during intensive care
in : SILVER, J. A., E. EREĆINSKA, H. J. BICHER

Oxygen transport to tissue. Plenum Press: New York 1978 p. 537

86 SCHOSSER, R., K. MESSMER, K. ARFORS

MIC-II - A programm for the determination of cardiac output, arterio-venous shunt, and RBF using the radioactive microsphere method. Comp. Progr. Biomed. 9 : 19 (1979)

87 SHEPHERD, A. P., H. J. GRANGER, E. E. SMITH, A. C. GUYTON

Local control of tissue oxygen delivery and its contribution to the regulation of cardiac output. Am. J. Physiol. 225 : 747 (1973)

88 SHEPRO, D., G. P. FULTON (eds)

Microcirculation as related to shock

Academic Press: New York, London 1968

- 89 SINAGOWITZ,E., H.RAHMER, R.RINK, L.GÖRNANDT, M.KESSLER
Local oxygen supply in intraabdominal organs and in skeletal muscle during hemorrhagic shock. Adv.Exp.Med.Biol.37A : 505 (1973)
- 90 STARLINGER,H., D.W.LÜBBERS
Polarographic measurement of the oxygen pressure performed simultaneously with optical measurements of the redox state of the respiratory chain in suspensions of mitochondria under steady state conditions at low oxygen tensions. Pflügers Arch.Physiol.342 : 15 (1973)
- 91 SUNDER-PLASSMANN,L., W.B.KLÖVEKORN, K.HOLPER, U.HASE, K.MESSMER
The physiological significance of acutely induced hemodilution.
in : DITZEL,J., D.H.LEWIS
Proc.6th Europ.Conf.on Microcirculation Aalborg 1970. Karger Verlag: Basel,New York 1971 p.23
- 92 SUNDER-PLASSMANN,L., K.MESSMER
Funktionelle Veränderung der Mikrozirkulation im Schock
in : AHNEFELD,F.W., C.BURRI, W.DICK, M.HALMAGYI
Klinische Anästhesie und Intensivtherapie Bd.V : Mikrozirkulation
Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1974 p.76

- 93 SUNDER-PLASSMANN, L., A.OVERKOTT, H.M.BECKER, M.KESSLER,
D.W.LÜBBERS
Veränderungen der Mikrozirkulation bei chronischer arterieller
Verschlußkrankheit: Sauerstoffdruckmessung an der Skelett-
muskulatur bei gefäßchirurgischen Eingriffen
In: EHRLY, A.M.
Messung des Gewebssauerstoffdrucks bei Patienten. Witzstrock:
Baden Baden 1981 p.67
- 94 SUWA, N., T.TAKAHASHI
Morphological and morphometrical analysis of circulation in
hypertension and ischemic kidney
Urban und Schwarzenberg: München 1971
- 95 THEWS, G.
Gaseous diffusion in the lung and tissues
in : KEEVE, B.E., A.C.GUYTON
Physical basis of circulatory transport : Regulation and ex-
change.
Saunders: Philadelphia 1976 p.114
- 96 UZAWA, T., D.G.ASBAUGH
Continuous positive pressure breathing in acute pulmonary ede-
ma. J.Appl.Physiol.20 : 427 (1969)
- 97 WAYNE, K.S.
Trends in therapy : PEEP-ventilation. A review in mechanisms
and actions. JAMA 236 : 1394 (1976)
- 98 WEBB, R.C., J.H.MYERS
Skeletal muscle capillary density during reactive hyperemia.
Experientia 35 : 1476 (1979)

- 99 WEST, J.B.
Respiratory physiology
Williams and Wilkins: Baltimore 1978
- 100 WILDSMITH, J.A.W., R.L.MARSHALL
PEEP - Intermediate hemodynamic effects during artificial
ventilation. Anesthesia 33 : 20 (1978)
- 101 YOKOHAMA, H., K.KIDA, E.SATO, T.KATO, S.HIRIKAWA
Blood flow redistribution in microcirculatory system of the
striated muscle of hind limbs of dogs during venous conge-
stion. Intern.Soc.Fed.Cardiol.Meeting 1978. Tokyo 1978
- 102 YONEKAWA, H., J.L.BERK, M.R.NEUMAN, C.C.LIU
Tissue hypoxia and increased physiological tissue shunt cau-
sed by beta adrenergic stimulation. Europ.Surg.Res.13 : 325
(1981)
- 103 ZWEIFACH, B.W.
Functional behaviour of the microcirculation
Thomas: Springfield 1971
- 104 NOVALIS
Schriften. Hrsg.J.MINOR. Diederichs, Jena 1923 Bd.II, p.216 und
Bd.III, p.103

Danksagung

Herrn Professor Dr.Dr.W.Brendel bin ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut und die wissenschaftliche und persönliche Unterstützung meiner Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.K.Messmer, der mich in sein Team aufnahm und den Verlauf der Versuche mit aktiver Hilfe und anregender Kritik unterstützte.

Bei Herrn PD Dr.J.Beyer als Leiter dieser Versuchsreihe bedanke ich mich für die Anleitung zum experimentellen Arbeiten und die vielen wertvollen Diskussionen.

Herrn P.Beckenlechner und Herrn P.Conzen danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Erlaubnis, von ihnen erhobene Befunde in diese Arbeit mit einbeziehen zu dürfen.

Herrn Dr.B.Endrich danke ich für seine Bereitschaft, jederzeit über auftretende Probleme zu diskutieren und für seine wertvollen Hinweise.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau R.Schwarz, Fräul.A.Holzer, Fräul.B.Lenze und Fräul.A.Kreissle danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Meiner Frau Silvia Funk danke ich für ihr Verständnis und besonders für ihre Geduld.

Lebenslauf

Am 28.Oktober 1952 wurde ich als Sohn des OStDir. Fritz Funk und seiner Frau Dr.phil Else Funk, geborene Lippold, in Erlangen geboren.

Ab Herbst 1958 besuchte ich die Volksschule in Schondorf am Ammersee

1962 trat ich in das humanistische Theresiengymnasium in München ein. An den humanistischen Zweig des Gymnasiums Tegernsee trat ich 1968 über und legte dort 1971 das Abitur ab.

Nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich ein Studium des Maschinenbauwesens an der TU München

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1975/76 an der Ludwig-Maximiliansuniversität München, wo ich im Sommer 1977 das Physikum und im Sommer 1980 das 2.Staatsexamen bestand.

Vom 1.10.80 bis 31.10.81 arbeitete ich an der University of California, San Diego als Postgraduate Research Bioengineer über mikrozirkulatorische Regulationsmechanismen.

Das dritte Staatsexamen legte ich im Sommersemester 1982 ab.

Seit Oktober 1976 bin ich mit meiner Frau Silvia Funk, geborene Beck verheiratet.

